

**MANOEL BOMDESPACHO DO NASCIMENTO**

**DETERMINAÇÃO DA P50 E DO 2,3-DIFOSFOGLICERATO EM  
LACTENTES DESNUTRIDOS, COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE.**

Dissertação apresentada ao Curso  
de Pós-Graduação em Pediatria da  
Universidade Federal do Paraná  
para a obtenção do título de Mes  
tre.

**C U R I T I B A**  
**ESTADO DO PARANÁ**

**1.981**

Aos meus pais

à minha esposa Carmem Salete

aos meus filhos, Julia Manoela

Débora e

João Gabriel

## **AGRADECIMENTOS**

O autor deseja expressar sua gratidão a todos aqueles que de alguma maneira colaboraram na realização deste trabalho e, de maneira particular:

Ao Prof. Dr. **NOBORO MIASAKI**

**- ORIENTADOR -**

Ao Prof. Dr. **DINARTE JOSÉ GIRALDI**

**- CO-ORIENTADOR -**

Ao Prof. Dr- Izrail Cat, Coordenador do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria, pelo estímulo e apoio na realização deste trabalho.

Ao Dr. Antonio Franco, Bioquímico do Departamento de Pediatria.

Aos Profs. Luiz José Bowe Kesikowski e Francisco A. Marçallo, pela orientação na análise estatística e elaboração de Tabelas.

Ao Prof. Manoel Lopes dos Santos, pela orientação na montagem técnica de tonometria.

À Sra. Marlene Elza Mendonça, secretária do Departamento de Pediatria.

Aos residentes do Departamento de Pediatria.

Aos colegas do Curso de Mestrado, pelo apoio.

A Bibliotecária Suzana Guimarães Castilho, suas auxiliares e demais funcionários da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Aos colegas da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso, pelo incentivo.

Aos colegas da Sociedade de Proteção à Maternidade e Infância de Cuiabá - Hospital Geral, pelo apoio.

A Srta. Suely Terezinha Kaminski, pelo trabalho datilográfico.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	
Curva de dissociação de Oxiemoglobina e P50.....	
Estrutura da Hemoglobina .....	
Hemoglobina Fetal .....	
Ação do pH e $\text{CO}_2$ .....	
Temperatura .....	
2,3-DPG .....	
 OBJETIVOS .....	
 CASUÍSTICA .....	
 MATERIAL E MÉTODOS .....	
 RESULTADOS .....	
 DISCUSSÃO .....	
 CONCLUSÕES .....	
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	
 ANEXOS.....	

## **INTRODUÇÃO**

## INTRODUÇÃO

O fornecimento de oxigênio ( $O_2$ ) e a remoção de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) das células são mantidos pelo intercâmbio entre o meio externo e o sangue através do sistema cardio-respiratório.

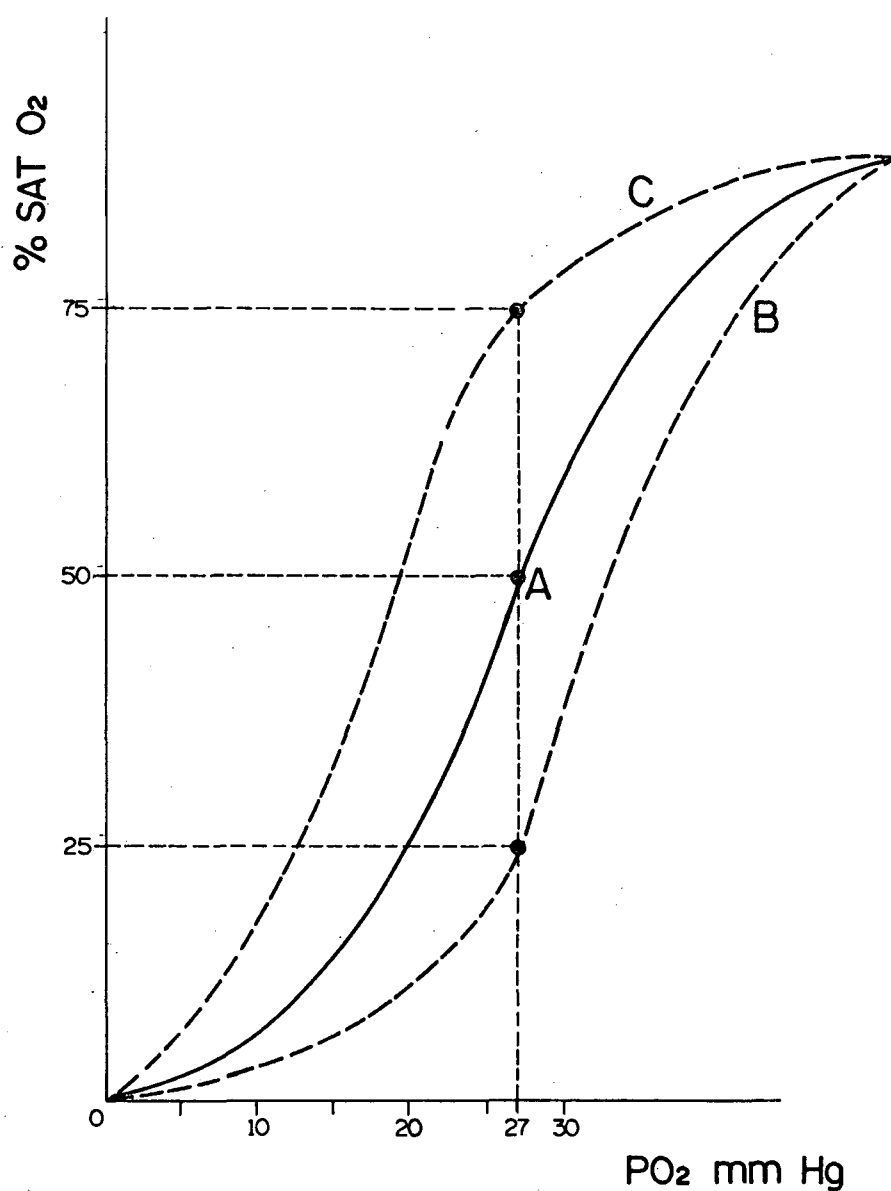
Qualquer gás pode ser transportado em solução física no sangue, e essa quantidade dissolvida é proporcional à pressão parcial do gás, segundo a lei de Henry. Assim, 100 ml de plasma transportam 0,3 ml de  $O_2$  quando equilibrados com gás a uma pressão parcial de 100 mmHg, que é a pressão do gás alveolar e arterial ao nível do mar. No entanto, devido à presença da hemoglobina, um mesmo volume de sangue consegue transportar 20 ml de oxigênio nas mesmas condições. Da mesma forma, 100 ml de plasma transportam 2,60 ml de  $CO_2$  enquanto o mesmo volume de sangue transporta 60ml<sup>27,49</sup>.

A liberação de oxigênio a nível tecidual depende da diferença da pressão parcial desse gás entre o capilar e a célula e da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Esta última é expressa pela curva de dissociação de oxiemoglobina ou pela P50.

### CURVA DE DISSOCIAÇÃO DE OXIEMOGLOBINA E P50

A curva de dissociação da oxiemoglobina reflete a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e representa o equilíbrio entre as taxas de associação e dissociação do oxigênio com a hemoglobina<sup>62,80</sup>. É representada graficamente colocando-se a relação entre a pressão parcial do oxigênio no

FIGURA 1  
CURVA DE DISSOCIAÇÃO DE OXIEMOGLOBINA A pH 7,40 E 37°C



O ponto A representa a P50 numa pessoa normal. O traçado B representa o desvio da curva para a direita e o traçado C representa o desvio da curva para a esquerda



sangue e a saturação da hemoglobina pelo  $O_2$  <sup>53,80</sup> (Figura 1).

Em 1982, Bohr descreveu a forma sigmoidal da curva e, posteriormente, observou que ela sofria a influência do pH <sup>80</sup>.

Quando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio está diminuído, mais oxigênio é liberado aos tecidos a uma determinada pressão, e diz-se que, nessa situação, a curva está desviada para a direita. Ao contrário, se a afinidade está aumentada, menos oxigênio é liberado aos tecidos à mesma pressão de oxigênio, e diz-se que a curva está desviada para a esquerda <sup>27,62,80</sup>.

A  $P_{50}$  representa a pressão parcial de oxigênio, na qual 50% da hemoglobina se acha saturada com oxigênio. No adulto, seu valor é aproximadamente 27 mmHg em pH 7,40 à temperatura de 37°C <sup>27, 62,79</sup>. Consequentemente, a posição da curva à esquerda ou à direita pode ser expressa pelo valor da  $P_{50}$  (figura 1) <sup>62,80</sup>. A  $P_{50}$  "in vivo" é uma expressão da interação de inúmeros fatores; dentre eles, os denominados ligantes da hemoglobina. Assim, o CO e  $CN^-$  ligam-se ao ferro do heme e o  $Cl^-$ ,  $H^+$ ,  $CO_2$ ,  $SO_4^{--}$ , e os fosfatos orgânicos como 2,3-Difosfoglicerato (2,3-DPG) ligam-se à cadeia globínica em locais diferentes do heme. Estes elementos ligam-se à hemoglobina e, dependendo de sua concentração, diminuem sua afinidade com o oxigênio e, deste modo, desviam a curva de dissociação para a direita. Esta interação entre a hemoglobina e os ligantes é conhecida como efeitos cooperativos da hemoglobina os quais ocorrem somente no tetrâmero completo, e não nas subunidades separadas <sup>53,64,80</sup>. As profundas alterações,

determinadas na estrutura da hemoglobina por esses ligantes, condicionam a mudança da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.

Quando se deseja estudar a influência de outros fatores que não sejam o pH e a temperatura, expressa-se a P50 num pH de 7,40 e temperatura de 37°C (P50 "in vitro")<sup>80</sup>.

### ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA

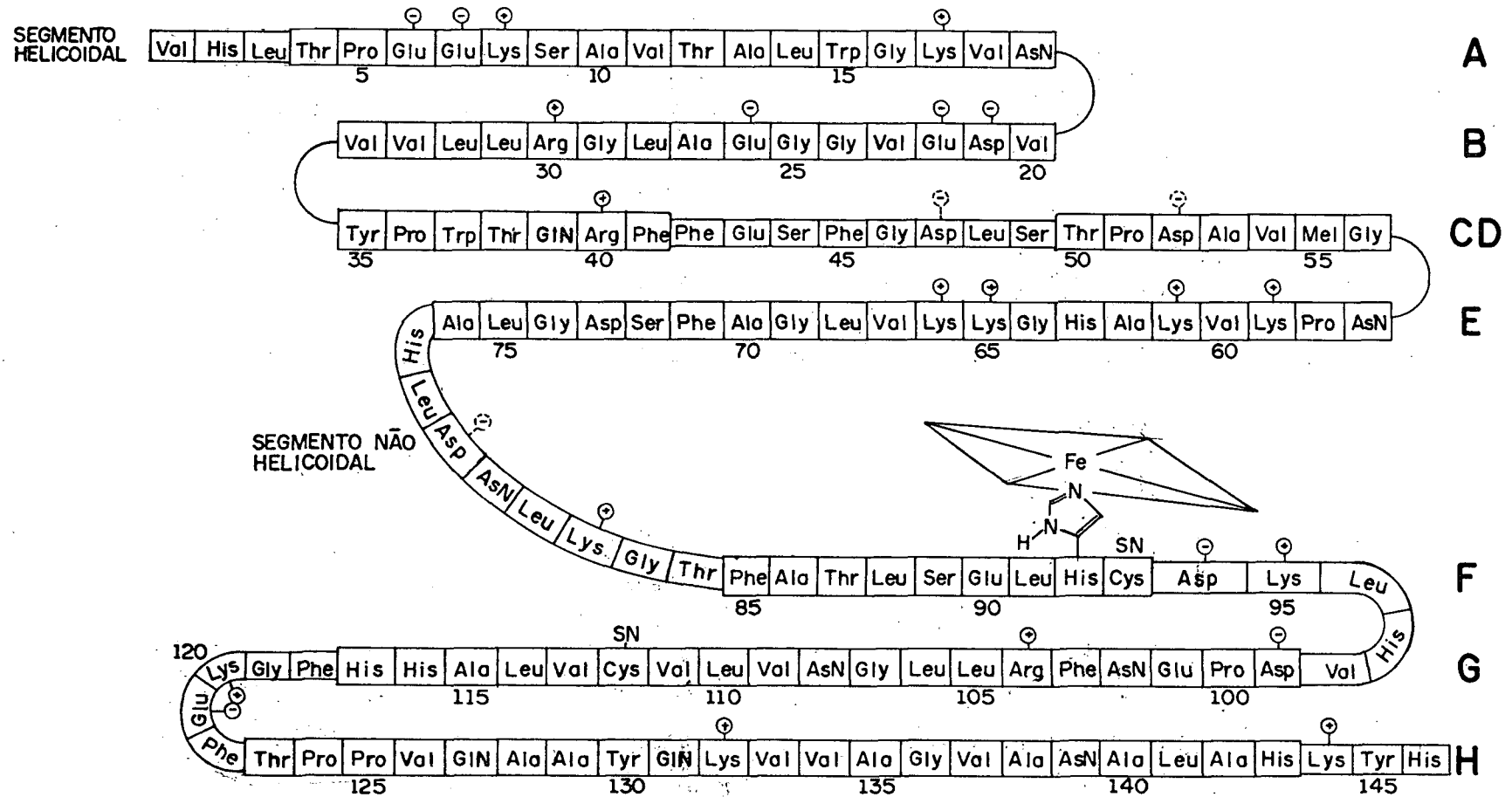
A hemoglobina é uma proteína tetramérica de forma esferoidal, que mede 64x65x50 Å, com um peso molecular de 64.000 dältons. Cada tetrâmero é constituído de dois pares de cadeias iguais. A cada cadeia acha-se ligado um grupo heme, constituindo esta combinação um monômero ou subunidade de hemoglobina<sup>44, 62, 64, 83</sup>.

Na hemoglobina adulta, o tetrâmero é constituído de duas cadeias alfa e duas cadeias beta ( $\alpha_2\beta_2$ ); na hemoglobina fetal, é constituído de duas cadeias alfa e duas cadeias gama ( $\alpha_2\gamma_2$ ).

Cada cadeia alfa é composta de 141 aminoácidos em sequência linear específica, e as cadeias beta e gama, de 146 aminoácidos. Esta sequência de aminoácidos em cada cadeia denomina-se estrutura primária da hemoglobina<sup>18, 44</sup>.

O arranjo interno de qualquer das cadeias é muito similar. Grupos que contêm de 7 a 21 aminoácidos acham-se dobrados em alfa-hélice e formam os segmentos helicoidais, unidos entre si por segmentos não dobrados (segmentos não helicoidais). Essa disposição constitui a estrutura secundária da

FIGURA 2



ESTRUTURA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DA CADEIA BETA DE HEMOGLOBINA

hemoglobina (figura 2).

A cadeia alfa tem sete segmentos helicoidais, e as cadeias beta e gama, oito. Esses segmentos são designados por letras de A a H, e os aminoácidos que os constituem são designados por um número que indica sua posição na hélice. Por exemplo: HIS F8 significa que o oitavo aminoácido da hélice F é uma histidina (Figura 2).

Os segmentos não helicoidais permitem que as cadeias se dobrem e adquiram um arranjo espacial aproximadamente esférico, conferindo a cada segmento helicoidal uma posição claramente definida no espaço, levando por exemplo a hélice A para perto da G e H. Esta relação espacial é conhecida como estrutura terciária da hemoglobina <sup>44,83</sup>.

A maior parte dos conhecimentos da estrutura quaternária da hemoglobina provieram dos estudos de Perutz et alii, que analisaram com raios X os cristais de hemoglobina do homem e do cavalo.

Inicialmente, em 1938, Harowitz observou que a oxiemoglobina e a deoxiemoglobina formavam cristais diferentes, como se fossem substâncias diversas <sup>64</sup>. Ao lado disto, observou-se a desintegração dos cristais de deoxiemoglobina quando se adicionava oxigênio <sup>44,56,64,66,83</sup>. Isto levou os pesquisadores a postular a existência de duas conformações quaternárias alternativas, posteriormente confirmadas por raios X.

Essas duas formas estruturais da hemoglobina são diferenciadas pelo arranjo das subunidades, bem como pelo número e força de ligações entre elas. A forma estrutural com menor número e ligações mais fracas entre as subunidades está livre para desenvolver sua afinidade máxima pelo oxigênio; denomina-se estrutura R (relaxada) e corresponde à oxiemoglobina. A forma estrutural com maior número e ligações mais fortes entre as subunidades tem diminuída a afinidade pelo oxigênio; é chamada de estrutura T (tensa) e corresponde a deoxiemoglobina.

As ligações que estabilizam as subunidades na conformação quaternária (T ou R) são de três tipos principais: pontes de sal (que são aquelas entre um átomo de nitrogênio com carga positiva e um átomo de oxigênio com carga negativa, incluindo este tipo as ligações da 2,3-DPG na cadeia beta), pontes de hidrogênio e as forças de Van der Waals <sup>18,64,65</sup>.

Destas ligações, as mais importantes são as pontes de sal (Figura 3) e, dentre elas, as localizadas no final das cadeias globínicas, pois são estas que fornecem as ligações extra entre as subunidades na conformação T. Nesta forma estrutural, as ligações de sal se fazem entre as cadeias alfa, entre as cadeias alfa e beta e entre as cadeias beta <sup>47,64,65,83</sup>.

Figura 3

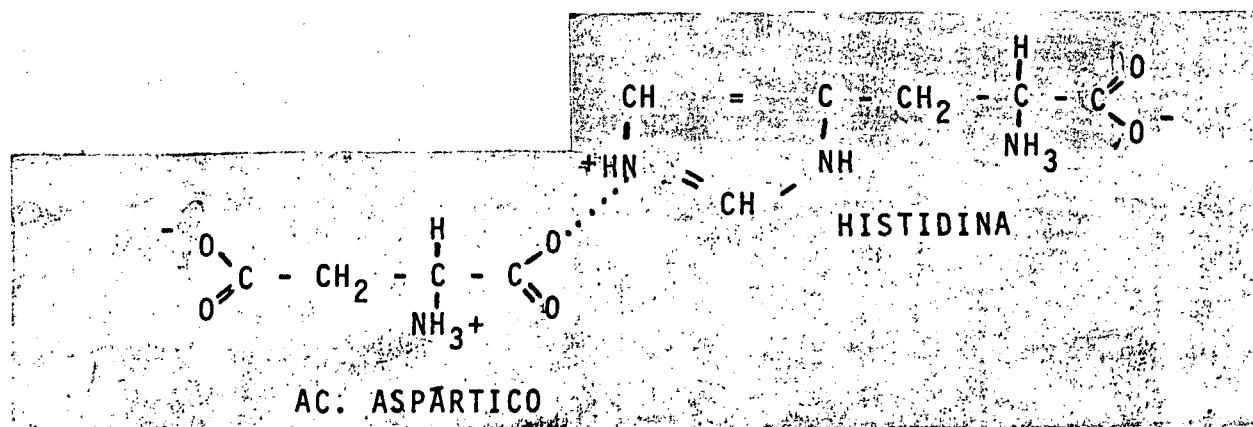
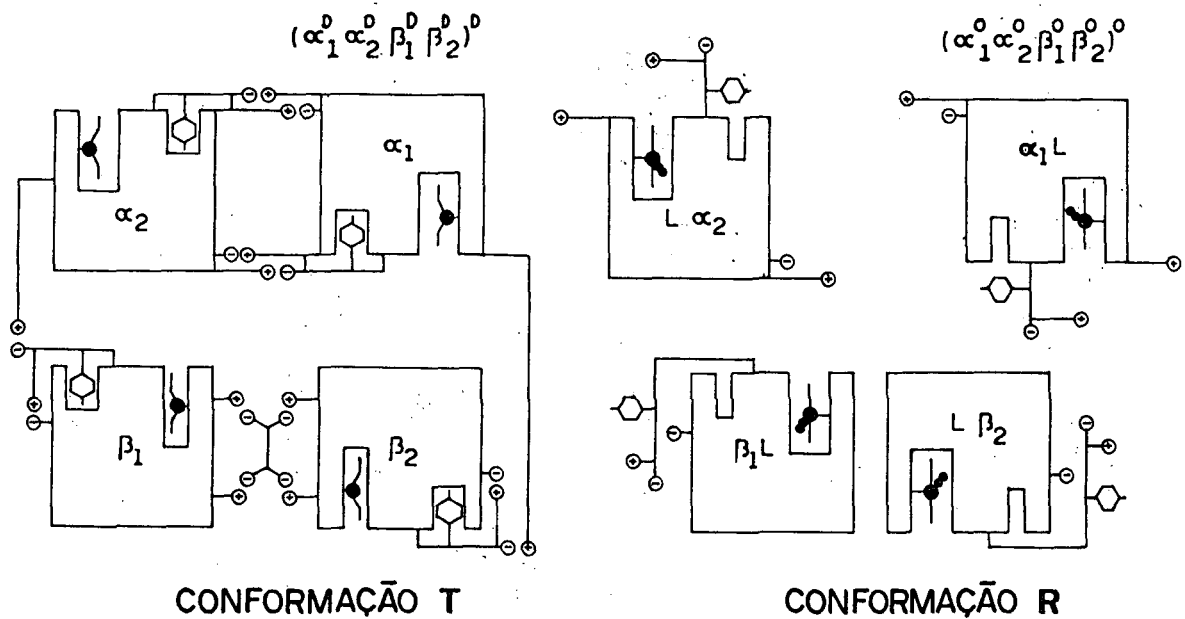


FIGURA 3a



REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS PONTES DE SAL QUE NA CONFORMAÇÃO QUATERNÁRIA ESTABILIZAM A DEOXIESTRUTURA (T) E A OXIESTRUTURA (R). A FIGURA MOSTRA TAMBÉM A APROXIMAÇÃO DAS DUAS CADEIAS BETA NA CONFORMAÇÃO R.

Os agentes químicos que se ligam à globina diminuem a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, pois interagem com as subunidades e aumentam o número de pontes de sal entre elas, ou reforçam as já existentes, estabilizando a molécula na conformação T.

A diferença existente entre as formas estruturais T e R reside na distância entre as duas subunidades beta, além de sua afinidade pelo oxigênio. Deste modo, na conformação T, as pontes de sal mantêm entre as subunidades uma distância exatamente suficiente para poder encaixar uma molécula de 2,3-DPG, o que não ocorre na conformação R, pois, com a quebra das pontes de sal, esta distância diminui (Figura 3A).

O grupo heme é formado de um átomo de ferro e de protoporfirina 9 tipo III. Esta protoporfirina 9 é formada de quatro anéis pirrólicos, no centro dos quais se encontram átomo de ferro, que é sempre bivalente, pois somente neste estado ele é capaz de ligar-se reversivelmente ao  $O_2$  e CO.<sup>64,83,84</sup>

Cada grupo heme está inserido numa cavidade hidrofóbica, na superfície da molécula da hemoglobina, formada pelas hélices F e H de cada subunidade globínica.<sup>18,65,83,84</sup> Nesta cavidade hidrofóbica também se encontram os penúltimos aminoácidos de cada cadeia-tirosina 140 $\alpha$  e 145 $\beta$  - aí mantidos por pontes de hidrogênio, bem como por forças de Van der Waals.<sup>65</sup>

Na deoxiemoglobina em conformação T, o ferro está ligado aos quatro átomos de nitrogênio do anel porfirínico e ao nitrogênio e da HISTIDINA F8 (87 $\alpha$  e 92 $\beta$ ), chamada

HISTIDINA PROXIMAL. No lado oposto ao plano do anel porfirínico se acham a HISTIDINA E7 (58 $\alpha$  e 63 $\beta$ ), chamada HISTIDINA DISTAL, e a VALINA E11 (62 $\alpha$  e 67 $\beta$ ). Neste estado, sem oxigênio, o ferro é chamado cinco-coordenado, devido a estas cinco ligações, e sua camada externa de elétrons se apresenta num estado altamente vibratório, conferindo-lhe um raio de 2,18 $\text{\AA}$ , suficientemente grande para deixá-lo ajustar-se entre os nitrogênios do anel porfirínico. Desta forma, o centro do átomo de ferro está deslocado do plano do anel porfirínico, situando-se ao lado da hélice F (figura 4).

Quando o oxigênio se liga à molécula, as subunidades reagem na ordem;  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ , levando às seguintes alterações:

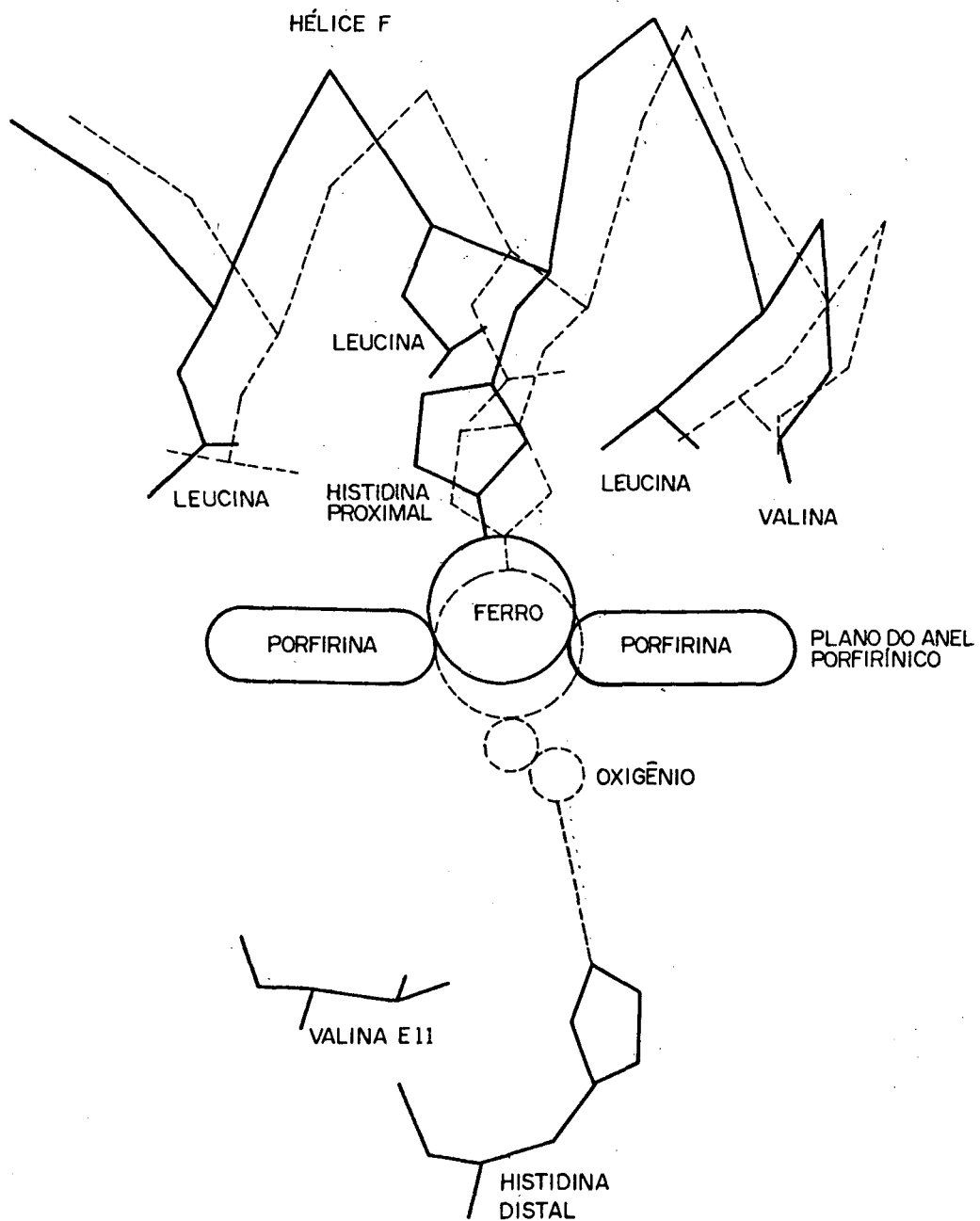
a) O oxigênio forma uma ligação com o ferro e com a HISTIDINA DISTAL, e, por isso, o átomo de ferro passa a ser seis-coordenado, adquirindo seus elétrons da camada externa um estado de baixa vibração, conferindo-lhe um raio menor e permitindo que ele se mova para dentro do plano do anel porfirínico.

Devido à rígida ligação que ele mantém com a HISTIDINA PROXIMAL, esta ligação é atracionada pelo deslocamento do ferro, levando a hélice F em direção ao centro da molécula. Esta tração da ligação entre o átomo de ferro e a HISTIDINA PROXIMAL é considerada como o mecanismo que desencadeia as mudanças conformacionais que envolvem a cadeia globínica como um todo (65,83).

O movimento descrito estreita a cavidade entre as hélices Fe H e desloca os penúltimos aminoácidos de cada cadeia-tirosina 140 $\alpha$  e 145 $\beta$  - que ali se encontravam. Esta tirosina leva consigo o último aminoácido de cada cadeia (141 $\alpha$  e 146 $\beta$ ), quebrando desta forma as pontes de sal que estes aminoácidos mantinham com as cadeias adjacentes e tornando menos estável a deoxi-



FIGURA 4



REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA POSIÇÃO DO ÁTOMO DE FERRO NA DEOXIESTRUTURA ( LINHA CHEIA ) E NA OXI - ESTRUTURA ( LINHA TRACEJADA ).

estrutura de outras subunidades <sup>65,83</sup>. Isto facilita a ligação de  $O_2$  a outras subunidades. De imediato momento, provavelmente após a adição do segundo ou terceiro oxigênio à molécula, a estrutura muda para a conformação ôxi, aumentando em muito a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, o que explica a forma sigmoidal da curva de dissociação da oxiemoglobina <sup>44,65</sup>.

b) Antes que o oxigênio se combine com o ferro do heme, deve haver um deslocamento do radical  $\gamma$  metal da VALINA E11, que na subunidade beta, bloqueia o acesso ao ferro, o que não ocorre na subunidade alfa. É este "bloqueio" que explica a diferença de afinidade entre as duas subunidades, e o porquê da reação na ordem proposta:  $\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$  <sup>65</sup>.

#### HEMOGLOBINA FETAL

Durante a vida intra-uterina e nos primeiros meses de vida extra-uterina os eritrócitos dos mamíferos possuem altas concentrações de hemoglobina fetal, que favorece o transporte do oxigênio da mãe para o feto, devido à sua peculiar afinidade por ele <sup>7,62</sup>. Nos seres humanos, esta hemoglobina se encontra em concentrações apreciáveis no sangue até os 6 meses de vida.

A principal diferença entre a hemoglobina fetal (Hb F) e a hemoglobina adulta (Hb A) é a presença das duas cadeias gamma na primeira, que se caracterizam por apresentarem sequência e tipos diferentes de aminoácidos. Na cadeia beta da hemoglobina adulta, o aminoácido 143 é a HISTIDINA, que é responsável pela ligação do 2,3-DPG à molécula, enquanto na cadeia ga-

ma, ele é substituído por uma SERINA.

Em solução dialisada, a HbF e a HbA têm a mesma afinidade pelo oxigênio, mas esta se altera quando se introduzem ao meio fosfato orgânicos como o 2,3-DPG e o ATP. Nesta situação, a afinidade da HbA pelo oxigênio é diminuída, ao passo que a afinidade da HbF é pouco alterada. Isto ocorre porque a HISTIDINA, um aminoácido carregado positivamente, pode ligar-se com um composto carregado negativamente como o 2,3-DPG. Esta ligação não ocorre com a SERINA, porque este aminoácido apresenta carga neutra 19,28,29,82.

#### AÇÃO DO pH E CO<sub>2</sub>

O fator mais importante, que tem influência na variação da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio é a concentração de íons H<sup>+</sup>. Esta influência pode dar-se pela ação direta dos íons H<sup>+</sup> na molécula de hemoglobina ou pela sua ação no metabolismo do 2,3-DPG 4,41,44.

A ação do pH, que diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, é conhecida como efeito Bohr. Em 1904, Bohr, Hasselbalch e Krogh notaram que o CO<sub>2</sub> diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, deslocando a curva da dissociação da oxiemoglobina para a direita. Em 1928, Barcroft postulou que esse efeito era devido à variação na concentração de íons H<sup>+</sup> e demonstrou que mudanças do pH causadas por outros ácidos manifestavam o mesmo fenômeno 57,58,74,77. Posteriormente, demons

trou-se que o próprio  $\text{CO}_2$  tem uma ação na molécula da hemoglobina, diminuindo sua afinidade pelo oxigênio 57,58,74.

Atualmente aceita-se que o efeito Bohr decorre da variação da concentração dos íons  $\text{H}^+$  (provenientes do  $\text{CO}_2$ , de qualquer outro ácido, ou de bases) e também da ação do próprio  $\text{CO}_2$  sobre a molécula de hemoglobina 44,74.

Estudos realizados por meio de modificações químicas da molécula da hemoglobina e cristalografia com raios X permitiram identificar os resíduos de aminoácidos responsáveis pelo efeito Bohr: seriam os grupos imidazólicos da HISTIDINA C-terminal das cadeias beta (146 $\beta$ ), os aminogrupos da VALINA N-terminal das cadeias alfa (1 $\alpha$ ) e, possivelmente, os grupos imidazólicos de uma das HISTIDINAS das duas cadeias alfa (122 $\alpha$ ) 46, 67,77. Estes aminogrupos e os grupos imidazólicos são ionizáveis e podem liberar ou captar íons de hidrogênio quando ocorrerem deoxigenação ou oxigenação do átomo de ferro, respectivamente.

Da mesma forma, os íons de hidrogênio, liberados quando ao sistema se adiciona  $\text{CO}_2$  ou ácido, aumentam o número de átomos de nitrogênio com cargas positivas dos radicais aminos e imidazólicos. Esta ionização traz como consequência a formação de pontes de sal entre estes nitrogênios positivamente ionizados e os átomos de oxigênio de outros aminoácidos, negativamente ionizados.

Quando ocorre deoxigenação, a formação destas ligações é que mantém o grupo imidazólico da HISTIDINA 146 ligado ao ASPARTATO 94 da mesma cadeia na deoxiemoglobina. Na oxigenação, esta ligação é rompida e libera os prótons que estavam tamponados, com conseqüente relaxamento da estrutura da hemoglobina <sup>67,77</sup>.

O  $\text{CO}_2$  é transportado no sangue como compostos carbâmnicos e liga-se aos aminogrupos das VALINAS N-terminal das cadeias alfa e beta ( $1\alpha$  e  $1\beta$ ). Segundo Kilmartin e B-Rossi, somente as VALINAS das cadeias alfa estão envolvidas no efeito Bohr, pois o  $\text{CO}_2$ , ao se ligar ao seu aminogruppo, impede a formação de ponte de sal entre este grupo e a carboxila do aminoácido da cadeia sócia <sup>20,46,74,77</sup>.

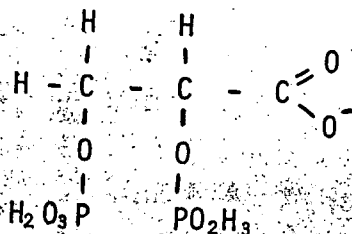
#### TEMPERATURA

A elevação da temperatura tem um efeito similar ao da diminuição do pH na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, desviando a curva de dissociação para a direita. Ao contrário, as baixas temperaturas aumentam a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, com desvio da curva para a esquerda <sup>27,53</sup>.

#### 2,3-DIFOSFOGLICERATO (2,3-DPG)

Este fosfato orgânico foi detectado inicialmente em 1925 por GREENWALD em eritrócito de porco e, posteriormente, isolado de sangue humano e de cães <sup>38</sup>.

Trata-se de um metabólito intermediário da glicólise eritrocitária, produzido no chamado "shunt" do ácido fosfoglicérico ou via de RAPOPORT-LUEBERING (Figura 5), e sua fórmula estrutural é a seguinte <sup>32,44,70</sup>.

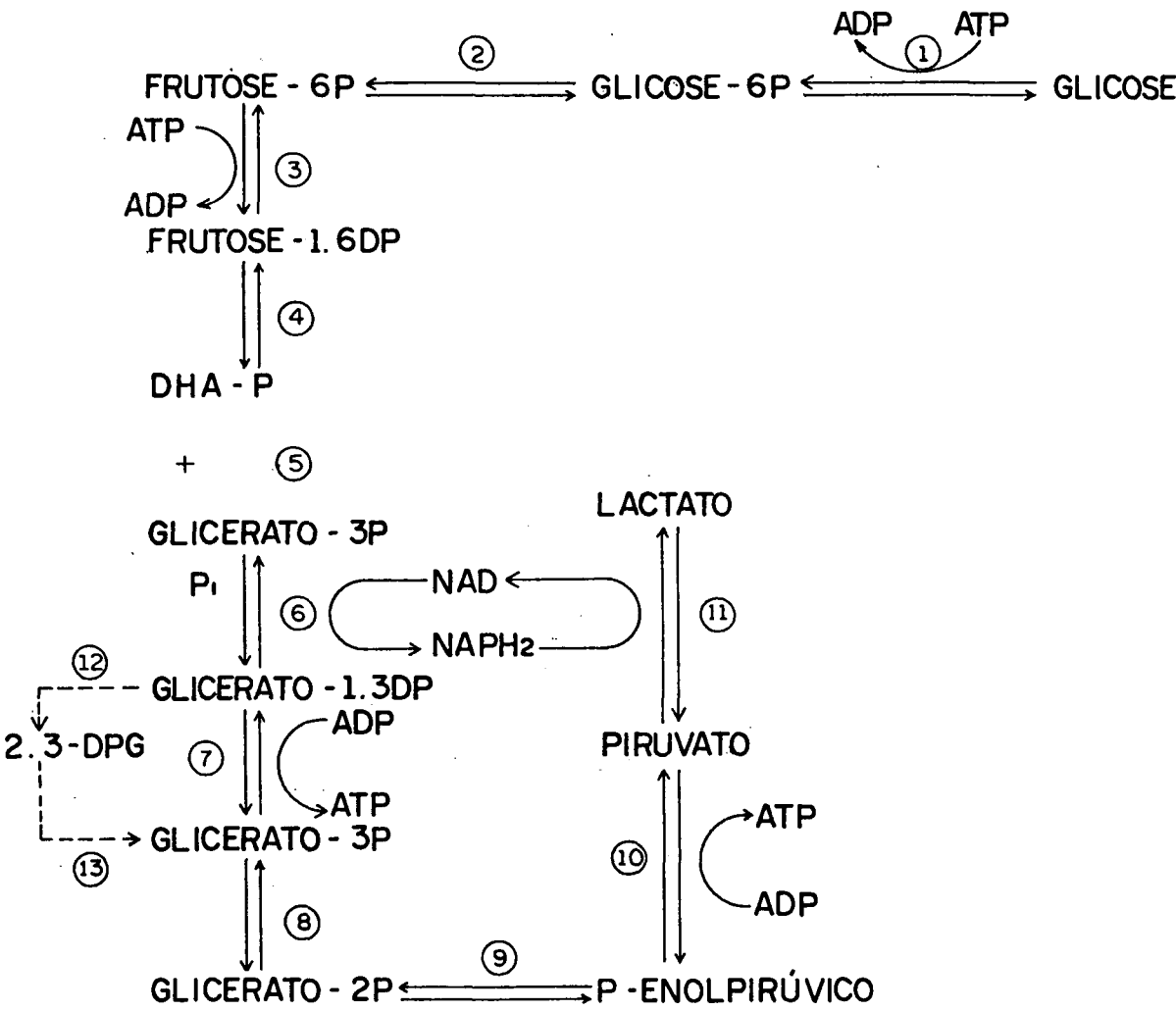


As enzimas FOSFOFRUTOQUINASE e 2,3 DIFOSFOGLICERATOMUTASE têm como substrato comum o composto glicolítico intermediário 1,3-DPG, e forma respectivamente ATP e 2,3-DPG. A DIFOSFOGLICERATOMUTASE é inibida pelo seu produto, o 2,3-DPG, o qual, por sua vez, é hidrolisado a 3-PG por meio de uma FOSFATASE <sup>44</sup>.

Benesch & Benesch e Chanutin & Curnish evidenciaram em 1967 que quando 2,3-DPG e outros fosfatos orgânicos, como o ATP, são acrescentados a soluções de hemoglobina, estas apresentam uma diminuição de sua afinidade pelo oxigênio, determinando deste modo um desvio da curva de dissociação de oxiemoglobina para a direita <sup>12,23</sup>.

FIGURA 5

METABOLISMO DO 2,3,DPG NO ERITRÓCITO



- 1. HEXOQUINASE
- 2. FOSFOGLICOISOMERASE
- 3. FOSFOFRUTOQUINASE
- 4. ALDOLASE
- 5. TRIOSEFOSFATO-ISOMERASE
- 6. GLICERALDEIDO FOSFATO DESIDROGENASE
- 7. FOSFO-GLICERATOQUINASE
- 8. FOSFOGLICERATOMUTASE
- 9. ENOLASE
- 10. PIRUVATOQUINASE
- 11. DESIDROGENASE LÁCTICA
- 12. 2.3.DP - GLICERATOMUTASE
- 13. 2.3. DP - GLICERATOFOSFATASE

Atualmente aceita-se que este fosfato orgânico tenha a propriedade de se ligar às duas formas quaternárias de hemoglobina, sendo, no entanto, esta ligação mais firme com a deoxiemoglobina <sup>21,24,36,44</sup>. Em 1968, Benesch et alii mostraram que tanto na forma ôxi como na deôxi, este fosfato orgânico liga-se especificamente às cadeias beta <sup>14</sup>. O sítio específico de ligação do 2,3-DPG à deoxiemoglobina foi objeto de vários estudos, e atualmente aceita-se que os grupos aniônicos do 2,3-DPG formam pontes de sal com sete grupos catiônicos dos seguintes aminoácidos da cadeia beta: duas VALINAS N-terminal — NA-1 ( $\beta 1$ ); duas HISTIDINAS-NA-2 ( $\beta 2$ ); duas HISTIDINAS H 21 ( $\beta 143$ ) e uma das LISINAS EF 6 ( $\beta 82$ ). Estes aminoácidos estão localizados na entrada da cavidade central da molécula de deoxiemoglobina, entre as duas cadeias beta, e as ligações de sal que eles formam com o 2,3-DPG estabilizam a hemoglobina na conformação T. Nesta conformação permanece um espaço entre as duas subunidades-beta, de tal forma que permite a entrada de uma molécula de 2,3-DPG, que então obstrui a entrada da cavidade central. Com a oxigenação, a distância da cavidade central entre as duas cadeias beta diminui e o 2,3-DPG é expulso, rompendo-se as pontes de sal e, consequentemente, mudando-se para a conformação R a estrutura da hemoglobina,

Já há muito tempo se havia demonstrado a dependência da concentração de 2,3-DPG ao pH. Em 1949, Rapoport & Guest constatarem diminuição dos níveis de 2,3-DPG causada pela acidose. Também mostraram que ocorre uma liase maior de 2,3-DPG em pH abaixo de 7,30, e este fato foi atribuído à ação de uma fosfatase <sup>69</sup>.



A diminuição dos níveis de 2,3-DPG na acidose ocorre porque o aumento da concentração dos íons  $H^+$  inibe a FOSFOFRUTOQUINASE e age na 2,3-DIFOSFOGLICERATOMUTASE, alterando desta forma o equilíbrio entre 1,3-DPG e o 2,3-DPG <sup>54,55,71</sup>. A alcalose tem um efeito contrário, como demonstrou Asakura em 1966, elevando a concentração do 2,3-DPG<sup>3</sup>.

Outro fator que influencia a concentração do 2,3-DPG é a hipoxemia. Sabe-se que a hipoxemia eleva os níveis de 2,3-DPG, e isto decorreria de uma maior ligação desse fosfato orgânico aos níveis elevados de deoxiemoglobina que ocorrem em estados hipoxêmicos <sup>62,85</sup>. Como a 2,3-DIFOSFOGLICERATOMUTASE é inibida pelo 2,3-DPG livre, a sua ligação à deoxiemoglobina diminuiria esta ação inibidora, facilitando deste modo a formação de mais 2,3-DPG a partir do 1,3-DPG <sup>4,44,70</sup>.

Sendo a deoxiemoglobina um ácido mais fraco que a oxiemoglobina, com a hipoxemia ocorreria um aumento do pH intra-eritrocitário em relação ao do plasma, e é esta diminuição da concentração de  $H^+$  intracelular ("alcalose relativa") que seria a responsável pelo estímulo da glicólise e elevação dos níveis do 2,3-DPG <sup>3,4, 6,33,73</sup>.

O fosfato inorgânico também tem influência na concentração do 2,3-DPG. Para Rose, o fosfato inorgânico estimularia a glicólise por neutralizar a inibição da HEXOQUINASE pela glicose-6-fosfato, e da FOSFOFRUTOQUINASE pelo ATP <sup>72</sup>. Já para Minakami, o fosfato inorgânico aceleraria a FOSFOFRUTOQUINASE <sup>55</sup>. Recentemente, vários autores constataram decréscimo da concentração do 2,3-DPG e ATP em pacientes hipofosfatêmicos e, ao contrário, seu aumento em paciente hiperfosfatêmicos. Estes níveis se normalizam assim que a fosfatemia retorna a seus valores normais; esta ação do fosfato seria independente do pH <sup>44, 51,52,76,81</sup>.

## **OBJETIVOS**

## OBJETIVOS

1. Determinar os valores da P50, e 2,3-DPG em lactentes eutróficos, em lactentes desnutridos e ainda em lactentes desnutridos com depleção e acidose, nas faixas etárias de 1m a 3m15d e 3m16-6m15d.
2. Verificar nos lactentes desnutridos com depleção e acidose, se há diferença nos valores da P50 e 2,3-DPG, entre o momento de internação e 24 horas após.
3. Correlacionar os valores da P50 com os níveis do 2,3-DPG "2,3-DPG/efetivo", hemoglobina fetal e pH do sangue nas várias faixas etárias em cada grupo de lactentes estudados, e naqueles com depleção e acidose, no momento de internação e 24 horas após.

**CASUÍSTICA**

## CASUÍSTICA

Foram estudados 118 lactentes de ambos os sexos, cujas idades variaram entre 1 mês e 6 meses e 15 dias.

### 1. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Lactentes de ambos os sexos entre 1 mês e 6 meses e 15 dias.

### 2. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Os lactentes foram separados em três grupos:

- 2.1 O primeiro era constituído de 46 lactentes eutróficos, de ambos os sexos: 23 no grupo etário de 1 mês a 3 meses e 15 dias e 23 no grupo etário de 3 meses e 16 dias a 6 meses e 15 dias.

Estes lactentes considerados normais eram assistidos pelo Ambulatório da Disciplina de Pediatria Social e Comunitária do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

- 2.2 O segundo era constituído de 27 lactentes com desnutrição protéico-calórica, de ambos os sexos: 10 no grupo etário de 1 mês a 3 meses e 15 dias e 17 no grupo etário de 3 meses e 16 dias a 6 meses e 15 dias. Estes lactentes eram assistidos pelo Ambulatório de Pediatria do Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social, dentro do Programa de Proteção e Recuperação da Saúde.

2.3 O terceiro era constituído de 45 lactentes desnutridos com depleção e acidose, de ambos os sexos: 21 no grupo etário de 1 mês a 3 meses e 15 dias, e 24 no grupo etário de 3 meses e 16 dias a 6 meses e 15 dias. Estes pacientes estavam internados nos Serviços de Hidratação do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, do Pronto Socorro Infantil São Luís e do Hospital Infantil Pequeno Príncipe.

### 3. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO DOS DESIDRATADOS:

3.1 Depleção do espaço extracelular 15% e acidose com  $\text{pH} \leq 7,30$ .

3.2 Ausência de transfusões de sangue anteriores.

3.3 Ausência de processos que determinassem hipoxia.

### 4. CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Foram considerados eutróficos crianças que tinham o peso no máximo até 10% abaixo da média do grupo IV de Santo André, e desnutridos crianças que tinham "deficit" ponderal além de 10% abaixo da média do mesmo grupo, segundo recomendação do GRUPO DE ESTUDO DA DESNUTRIÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA <sup>39,86</sup>. Os anexos de 1 a 6 mostram as representações gráficas dos pesos dos lactentes segundo a idade.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

## MATERIAL E MÉTODOS

### 1. COLHEITA DO MATERIAL

Dos pacientes com depleção e acidose foram colhidos, no momento da internação e 24 horas após, 4ml de sangue por punção de artéria ou veia periféricas, utilizando-se seringa de vidro heparinizada e agulha descartável 30x8mm.

Nos pacientes eutróficos e com desnutrição protéico-calórica, a colheita foi feita por ocasião da consulta dos pacientes nos respectivos ambulatorios, na forma anteriormente descrita .

Após a colheita, o sangue era conservado em recipiente com gelo.

O tempo transcorrido entre a colheita e a realização dos exames nunca ultrapassou 2 horas.

### 2. DETERMINAÇÕES LABORATORIAIS

Em todas as amostras de sangue foram determinados o estado ácido-básico, a P50, o 2,3-DPG, a hemoglobina fetal e o hematócrito. Nos pacientes com desnutrição protéico-calórica foi determinado também o fósforo inorgânico plasmático.



## 2.1 Determinação do estado ácido-básico

O estado ácido-básico foi determinado no Analisador Automático de pH e gases sanguíneos, modelo 213 da IL (Instrumentation Laboratory, Inc. Lexington, Massachussets).

## 2.2 Determinação da hemoglobina fetal

A hemoglobina fetal foi determinada pelo método da desnaturação alcalina de Singer e colaboradores <sup>79</sup>.

## 2.3 Determinação do hematócrito

O hematócrito foi determinado por micrométodo, usando-se centrífugador de microematócrito da Clay Adams (Auto crit II) e tubos capilares de vidro.

## 2.4 Determinação do 2,3-DPG

O 2,3-DPG foi determinado pelo método enzimático colorimétrico, utilizando-se o "Kit" da Sigma Chemical Company <sup>78</sup>.

Os valores, expressos em  $\mu\text{mol/ml}$  de sangue, foram calculados para  $\mu\text{mol/ml}$  de eritrócito, segundo a fórmula:

$$2,3\text{-DPG em } \mu\text{mol/ml de Eritrócito} = \frac{2,3\text{-DPG em } \mu\text{mol/ml de sangue} \times 100}{\text{Volume globular (\%)}}$$

A fração 2,3-DPG efetivo foi calculada utilizando-se a seguinte fórmula:

$$2,3\text{-DPG Efetivo} = 2,3\text{-DPG}(\mu\text{mol/ml de eritrócito}) (\text{HbA\%} + 0,4 \text{ X Hb F})$$

O conceito de 2,3-DPG efetivo é baseado na premissa

de que "in vitro", o efeito de 2,3-DPG na P50 da HbF é de apenas 40% do seu efeito na HbA <sup>59</sup>.

## 2.5. Determinação do fósforo plasmático

O fósforo plasmático foi determinado pelo método de Fiske & Subbarow <sup>35</sup>. O preparo do material para a dosagem foi feito como descrito por Zilvermit <sup>87</sup>, sendo normais os valores para o método de 2,3 a 5,5 mg/dl.

## 2.6 Determinação da P50

Para determinação da P50, usou-se uma modificação da técnica de tonometria aberta descrita por Björk e Hilty <sup>15</sup>. Nesta modificação, duas amostras de sangue foram expostas a gases umidificados, e com diferentes concentrações de oxigênio, concentração idêntica de CO<sub>2</sub>, complementadas com nitrogênio. A exposição do sangue aos gases, foi feito em dois tonômetros de vidro.

### 2.6.1 TONOMETRIA DE CIRCUITO ABERTO

O sistema de tonometria de circuito aberto, mostrado na figura 6, realizou-se em dois balões de vidro, cada qual tendo fundido na sua parte superior 3 tubos também de vidro. Cada balão de vidro tem a capacidade aproximada de 40ml, e cada um dos três tubos nele fundido mede aproximadamente 2,5cm de comprimento por 1cm de diâmetro. Estes três tubos eram vedados por rolhas de borracha, para impedir o contato do interior do balão com o ar atmosférico.

Os dois tubos laterais do balão são guarnecidos com agulha calibre 15mm, inseridas na rolha de borracha, para permitir a entrada e saída de gases do balão.

O tubo central do balão é utilizado para a colheita de sangue, através de agulha 80x8 mm, inserida na rolha de borracha e vedada por seu mandril.

O gás proveniente do cilindro, penetra no tonômetro, através de tubo de látex, que faz a conexão do cilindro ao tonômetro. A saída do gás do tonômetro também se faz através de um tubo de látex, ligado a agulha do tubo de vidro, e imerso em um recipiente com água, de modo a prevenir a entrada de ar no tonômetro, e servindo para controlar o fluxo gasoso na velocidade desejada.

Durante o processo, os dois tonômetros eram imersos em banho-maria a 37°C, fixado a uma haste metálica. Uma das extremidades desta haste se conecta a sistema de rotação de um agitador ÉTICA, modelo 114, (ÉTICA, SP), ao qual se adaptou uma roda de alumínio com um orifício excêntrico, que lhe dá uma rotação elíptica ao redor de seu eixo perpendicular.

As duas misturas gasosas usadas para a tonometria, tinham a seguinte composição:

Cilindro nº 1 :  $O_2 = 4,5\%$ ;  $CO_2 = 6,2\%$ ; balanço  $N_2$ ;

Cilindro nº 2 :  $O_2 = 3,0\%$ ;  $CO_2 = 6,2\%$ ; balanço  $N_2$  5,32,16,58.

Cada mistura gasosa era umedecida ao entrar no tonômetro passando por um umidificador com água a 37°C.

## 2.6.2 PROCEDIMENTO

Colocou-se 1,5 ml de sangue em cada tonômetro, e, após 30 minutos de tonometria, o sangue era retirado com seringa do vidro, a qual continha óleo mineral para preencher o espaço morto, fazendo a seguir a leitura do pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$  e saturação de oxiemoglobina. A saturação de oxiemoglobina foi determinada no Microoxímetro de Reflexão AO Reflection Oximeter II (American Optical Corporation, Buffalo, NY).

O controle de qualidade da tonometria era feito pela  $pCO_2$  que devido a concentração do  $CO_2$  nas misturas de gases, deveria proporcionar um valor na amostra tonometrada entre 38 e 42 mm Hg. As amostras que não preencheram este critério foram abandonadas.

A seguir, corrigiu-se a  $pO_2$  das amostras para pH de 7,40, utilizando-se o fator de correção proposto por Severinghaus<sup>75</sup>.

Os dados assim obtidos foram colocados num gráfico de determinação da P50, utilizado pelo serviço de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina (anexo 7), pondo-se a saturação de oxiemoglobina nas ordenadas e o valor da  $pO_2$  corrigido nas abscissas. Desse modo, construiu-se um segmento da curva de dissociação de oxiemoglobina e determinou-se, através dela, a P50 num pH de 7,40.

## 2.6.3 P50 "in vivo"

A P50 "in vivo", expresso para valores de pH plasmá-

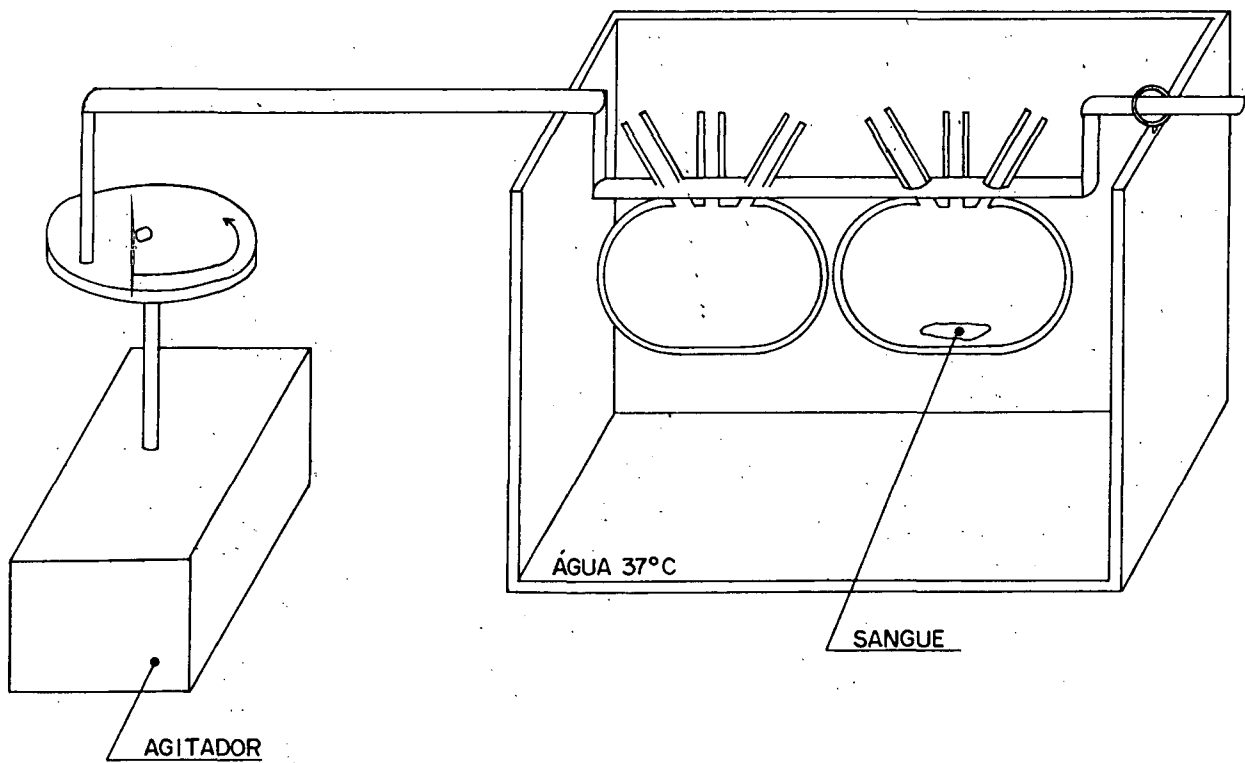
tico do paciente, foi determinada utilizando-se o nomograma de saturação de oxigênio para sangue total, com correção para temperatura e pH. Neste nomograma, mostrado no anexo nº 23, colocou-se na coluna da direita a P50 "in vitro", na coluna do meio a P50 "in vivo" corrigida para o pH plasmático.

### 3. TRATAMENTO ESTATÍSTICO

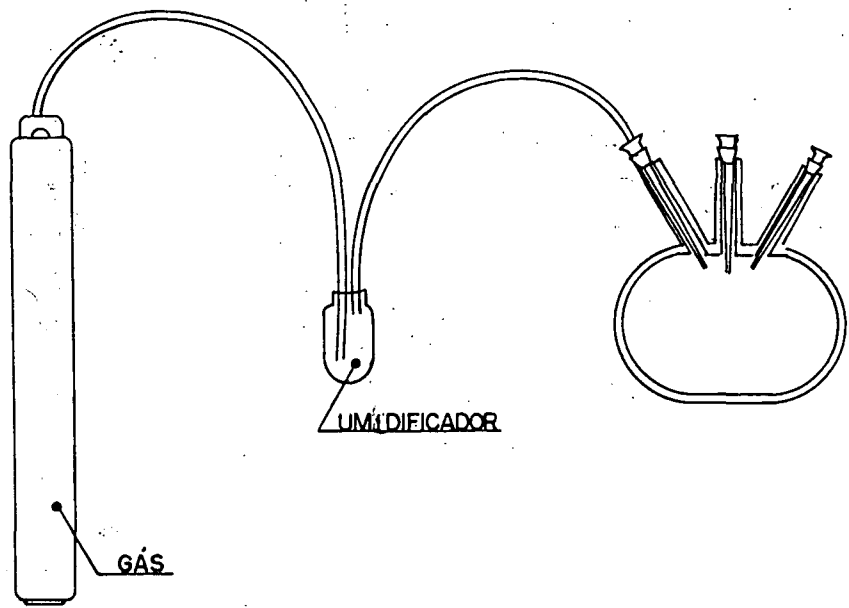
Os parâmetros determinados foram a média e o erro-padrão. A comparação entre as médias da P50 e do 2,3-DPG entre os vários grupos estudados foi feita pelo teste "t" de Student. Os valores das correlações entre P50 e pH, HbF, 2,3-DPG EFETIVO, e entre 2,3-DPG e pH foram levantados pelo coeficiente de correlação.

Considerou-se como estatisticamente significativo o limite de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

FIGURA 6



DETALHE DA TONOMETRIA



DETALHE FIG. 6

## RESULTADOS

RESULTADOS

Os dados gerais dos pacientes, como idade, sexo, peso, estatura, classificação do estado nutricional, e os resultados das determinações laboratoriais, encontram-se nos anexos 14 a 21 .

VALORES DA P50

A tabela 1 mostra os valores das médias da P50 e respectivos erros-padrão da média nos grupos estudados.

TABELA 1 - VALORES MÉDIOS DA P50<sup>(1)</sup> NOS GRUPOS ESTUDADOS.

GRUPOS Faixa Etária	Controle (73)		Desnutrido com Depleção e Acidose (n=45)	
	eutrórico	desnutrição prot-calórica	Internação	24 h após
1m-3m15d $\bar{x}$	20,31	19,79	18,75	18,88
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,49$	$\pm 0,66$	$\pm 0,61$	$\pm 0,81$
3m16-615d $\bar{x}$	22,85	23,12	20,63	20,92
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,27$	$\pm 0,49$	$\pm 0,57$	$\pm 0,48$

(1) Indica valores em mmHg



A tabela 2 mostra os resultados da comparação das médias da P50 entre as duas faixas etárias, nos controles eutrófico e com desnutrição protéico-calórica.

TABELA 2 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA P50 ENTRE AS DUAS FAIXAS ETÁRIAS DOS CONTROLES EUTRÓFICO E COM DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA.

GRUPOS	EUTRÓFICO	DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA
	3m16-6m15d (n = 17)	3m16-6m15d (n = 17)
Eutrófico 1m-3m15d (nº = 17)	-4,53*	
Desnutrição protéico-calórica 1m-3m15d (nº = 10)		-3,91*

\*Indica significância a nível de 5% ( $p \leq 0,05$ )

Observou-se que os valores da P50, na faixa etária de 1m a 3m 15d, são menores que os valores da faixa etária de 3m16 a 6m15d, tanto no grupo-controle eutrófico como no grupo-controle com desnutrição protéico-calórica, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ).

Com o objetivo de avaliar se existe influência do

estado nutricional na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, fez-se a comparação das médias da P50 entre o grupo-controle eutrófico e o grupo-controle com desnutrição proteico-calórica, nas duas faixas etárias, e os resultados encontram-se na tabela 3 :

TABELA 3 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA P50 ENTRE OS GRUPOS EUTRÓFICO E COM DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓICA, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS.

<div> <div>DESNUÇÃO</div> <div>CALÓRICO-PRO-</div> <div>TÉICA</div> </div>	1m-3m15d	3m16m-6m15d
	(n = 10)	(n = 17)
EUTRÓFICO		
1m-3m15d (n = 17)	0,61	-4,01 *
3m16-6m15d (n = 17)	5,77 *	-0.48

Considerando-se a mesma faixa etária, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) nos valores da P50 entre os grupos-controle eutrófico e com desnutrição proteico-calórica.

Ao contrário, os valores da P50 do grupo-controle eutrófico de 1m a 3m15d diferem dos do grupo-controle com desnutrição proteico-calórica da faixa etária de 3m16 a 6m15d, sendo

esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Da mesma maneira, os valores da P50 do grupo controle com desnutrição protéico-calórica da faixa etária de 1m a 3m15d diferem dos do grupo controle eutrófico da faixa etária de 3m16 a 6m15d, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabela 4).

Como a comparação entre os dois grupos-controle, eutrófico e com desnutrição protéico-calórica, mostrou não haver diferença estatisticamente significativa nos valores da P50 para cada faixa etária, determinou-se um novo valor médio destes dois grupos, que servirá como grupo-controle único para ser comparado com o grupo de pacientes desnutridos com depleção e acidose. Esta média, bem como as médias dos pacientes desnutridos com depleção e acidose, encontram-se na tabela 4.

TABELA 4 - VALORES MÉDIOS DA P50 NOS GRUPOS-CONTROLE E DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE, NAS FAIXAS ETÁRIAS ESTUDADAS.

Faixa Etária	GRUPOS	Controle	Desnutrido com depleção e acidose	
			Internação	24 horas após
1m-3m15d	$\bar{x}$	20,11	18,75	18,88
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,39$	$\pm 0,61$	$\pm 0,81$
3m16-6m15d	$\bar{x}$	22,98	20,63	20,92
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,28$	$\pm 0,57$	$\pm 0,48$

Na tabela 5 encontram-se os resultados das comparações entre as médias da P50 do grupo-controle com as do grupo de lactentes desnutridos com depleção e acidose, no momento da internação e 24 horas após.

TABELA 5 - COMPARAÇÕES DOS VALORES MÉDIOS DA P50 ENTRE O GRUPO-CONTROLE E O GRUPO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE.

DEPLEÇÃO C/ ACIDOSE	Internação		24 horas após	
	1m-3m15d (n = 18)	3m16-6m15d (n = 21)	1m-3m15d (n = 17)	3m16-6m15d (n = 19)
CONTROLE				
1m-3m15d (n = 27)	1,86	-	1,36	-
3m15-6m15d (n = 34)	-	3,67*	-	3,67*

Na faixa etária de 1m a 3m15d, as médias da P50 do grupo desnutrido com depleção e acidose, tanto no momento da internação, como 24 horas após, foram semelhantes às do grupo controle ( $p > 0,05$ ).

Ao contrário, na faixa etária de 3m16 a 6m15d, as médias da P50 do grupo desnutrido com depleção e acidose, tanto no momento da internação, como 24 horas após, foram mais baixas quando comparadas com as do grupo-controle, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (Tabela 6).

Na tabela 6 encontram-se os resultados das comparações das médias da P50 no grupo desnutrido com depleção e acidose, entre a internação e 24 horas após, nas duas faixas etárias.

TABELA 6 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA P50 NO GRUPO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE POR OCASIÃO DA INTERNAÇÃO E APÓS 24 HORAS, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS

24 h APÓS INTERNAÇÃO	1m-3m15d (n = 17)	3m16-6m15d (n = 19)
1m-3m15d (n = 18)	- 0,12	-
3m16-6m15d (n = 21)	-	- 0,38

Observou-se que não há diferença estatisticamente significativa nos valores da P50 entre a internação e 24 após, no grupo desnutrido com depleção e acidose, nas duas faixas etárias ( $p \times 0,05$ ). Os resultados das comparações das médias da P50 entre os vários grupos estudados encontram-se no anexo 8.

#### VALORES DE 2,3-DPG

A tabela 7 mostra os resultados das médias e respectivos erros-padrão da média do 2,3-DPG nos grupos estudados.

TABELA 7 - VALORES MÉDIOS DO 2,3-DPG<sup>(1)</sup> NOS GRUPOS ESTUDADOS

GRUPOS  FAIXA etária	Controle		Desnutrição com Depleção e acidose	
	eutrófico	desnutrição prot.calórica	internação	24 h após
1m-3m15d $\bar{x}$	5,75	6,07	3,81	4,35
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,52$	$\pm 0,52$	$\pm 0,37$	$\pm 0,45$
3m16-6m15d $\bar{x}$	6,03	6,31	4,40	4,24
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,30$	$\pm 0,40$	$\pm 0,32$	$\pm 0,22$

1 - em  $\mu\text{mol/ml}$  de eritrócito

A tabela 8 mostra os resultados da comparação das médias de 2,3-DPG entre as duas faixas etárias, nos controles eutrófico e com desnutrição protéico.-calórica.

TABELA 8 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DO 2,3-DPG, ENTRE AS DUAS FAIXAS ETÁRIAS DOS CONTROLES EUTRÓFICO E COM DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA.

GRUPOS	Eutrófico	Desnutrição protéico-calórica
	3m16-6m15d	3m16-6m15d (n = 16)
Eutrófico 1m-3m15d (n = 17)	-0,80	-
Desnutrição protéico-calórica 1m-3m15d (n = 10)	-	-0,35

Observou-se que não há diferença estatisticamente significativa nos níveis de 2,3-DPG, entre as duas faixas etárias, tanto no grupo de crianças eutróficas, como no grupo de crianças com desnutrição protéico-calórica ( $p > 0,05$ ) (Tabela 8).

Com o objetivo de avaliar a influência do estado nutricional nos níveis de 2,3-DPG fez-se a comparação das médias entre o grupo-controle eutrófico e o com desnutrição protéico-calórica, nas duas faixas etárias, e os resultados encontram-se na tabela 9.

TABELA 9 - COMPARAÇÕES DOS VALORES MÉDIOS DO 2,3-DPG ENTRE OS GRUPOS EUTRÓFICO E DESNUTRIDO DA AMOSTRA-CONTROLE, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS.

<div> <div>DESNUÇÃO PROTÉI-</div> <div>CO-CALÓRICA</div> </div>	1m-3m15d	3m16-6m15d
	(n = 10)	(n = 16)
EUTRÓFICO		
1m-3m15d (n = 20)	-0,71	-1,27
3m16-6m15d (n = 18)	-0,26	-0,56

Independentemente da faixa etária, observou-se que não há diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) nos níveis de 2,3-DPG entre os grupos-controle eutrófico e com desnutrição protéico-calórica (Tabela 9).

Como a comparação entre os dois grupos-controle, eu trófico e com desnutrição protéico-calórica, mostrou não haver diferença estatisticamente significativa nos valores de 2,3-DPG, nas duas faixas etárias, determinou-se um novo valor - médio destes dois grupos, que servirá como grupo-controle único para ser comparado com o grupo de pacientes desnutridos com depleção e acidose. Esta média, bem como as médias dos pacientes desnutridos com depleção e acidose, encontram-se na tabela 10.

TABELA 10 - VALORES MÉDIOS DE 2,3-DPG NOS GRUPOS-CONTROLE E DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE, NAS FAIXAS ETÁRIAS ESTUDADAS.

GRUPOS		Controle	Desnutrido com depleção e acidose	
Faixa Etária			internação	24 h após
1m-3m15d	$\bar{x}$	5,86	3,81	4,35
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,20$	$\pm 0,37$	$\pm 0,45$
3m16-6m15d	$\bar{x}$	6,16	4,40	4,24
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,24$	$\pm 0,32$	$\pm 0,22$

Na tabela 11 encontram-se os resultados das comparações entre as médias do 2,3-DPG do grupo-controle com a do grupo desnutrido com depleção e acidose, no momento da internação e 24 horas após.



TABELA 11 - COMPARAÇÕES DOS VALORES MÉDIOS DO 2,3-DPG ENTRE O GRUPO-CONTROLE E O GRUPO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE.

DESNUTRIÇÃO PROTEÍCO-CALÓRICA	Internação		24 horas após	
	1m-3m15d (n = 19)	3m16-6m15d (n = 18)	1m-3m15d (n = 16)	3m16-6m15d (n = 19)
CONTROLE				
1m-3m15d (n = 30)	4,76 *	-	3,02*	-
3m16-6m15d (n = 34)	-	4,40*	-	5,81*

As médias de 2,3-DPG do grupo desnutrido com depleção e acidose, tanto no momento da internação, como 24 horas após, foram menores que as do grupo-controle, independentemente da faixa etária ( $p < 0,05$ ).

Na tabela 12 encontram-se os resultados das comparações das médias do 2,3-DPG entre o momento da internação e 24 horas após, no grupo desnutrido com depleção e acidose.

TABELA 12 - COMPARAÇÕES DOS VALORES MÉDIOS DO 2,3-DPG NO GRUPO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE POR OCASIÃO DA INTERNAÇÃO E APÓS 24 HORAS, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS.

24 h APÓS Internação	1m-3m15d (n = 16)	3m16-6m15d (n = 19)
1m-3m15d (n = 19)	-0,91	-
3m16-6m15d (n = 18)	-	0,41

Observou-se que não há diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), nos níveis de 2,3-DPG entre a internação e 24 horas após, nas duas faixas etárias, no grupo de desnutridos com depleção e acidose.

Os valores do "2,3-DPG efetivo", obtidos para cada caso individualmente, encontram-se nos anexos 9, 10 e 11.

Os resultados das comparações das médias de 2,3-DPG entre os vários grupos estudados encontram-se no anexo 12.

VALORES DO pH

A tabela 13 mostra os valores das médias e respectivos erros-padrão da média do pH, nos dois grupos de pacientes estudados.

TABELA 13 - VALORES MÉDIOS DO pH, NOS PACIENTES DO GRUPO-CONTROLE E DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE.

GRUPOS Faixa Etária	Desnutrido com depleção e acidose		
	Controle	Internação	24 h após
1m-3m15d $\bar{x}$	7,39	7,16	7,32
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,007$	$\pm 0,02$	$\pm 0,014$
3m16-6m15d $\bar{x}$	7,39	7,21	7,36
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,004$	$\pm 0,015$	$\pm 0,012$

A tabela 14 mostra os resultados das comparações das médias do pH, entre os grupos-controle e o desnutrido com depleção e acidose, no momento da internação e 24 horas após, nas duas faixas etárias.

TABELA 14 - COMPARAÇÕES DOS VALORES MÉDIOS DO pH ENTRE O GRUPO CONTROLE E GRUPO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE.

DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE	Internação		24 horas após	
	1m-3m15d (n = 19)	3m16-6m15d (n = 24)	1m-3m15d (n = 19)	3m16-6m15d (n = 20)
Controle				
1m-3m15d (n = 33)	10,22*	-	4,37*	-
3m16-6m15d (n = 40)	-	11,25*	-	2,30*

Observou-se que as médias do pH do grupo desnutrido com depleção e acidose, tanto no momento da internação, como 24 horas após, foram mais baixas que as do grupo-controle, em ambas as faixas etárias, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

A tabela 15 mostra os resultados das comparações das médias do pH entre a internação e 24 horas após, no grupo desnutrido com depleção e acidose, nas duas faixas etárias.

TABELA 15 - COMPARAÇÕES DOS VALORES MÉDIOS DO pH NO GRUPO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE, POR OCASIÃO DA INTERNÇÃO E 24 HORAS APÓS, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS.

24 h APÓS Internação	1m-3m15d (n = 19)	3m16-6m15d (m = 20)
	-615*	
1m-3m15d (n = 21)		
3m16-6m15d (n = 24)		-7,5*

Observou-se que, após 24 horas, os pacientes desnutridos com depleção e acidose apresentaram valores mais elevados de pH que os da internação, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

#### VALORES DA HEMOGLOBINA FETAL

A tabela 16 mostra os valores das médias e respectivos erros-padrão da média da Hb F.

TABELA 16 - VALORES MÉDIOS DA HEMOGLOBINA FETAL (1) NOS GRUPOS ESTUDADOS

GRUPOS Faixa Etária		Controle	Desidratado na internação
1m-3m15d	$\bar{x}$	37,20 <sup>(1)</sup>	30,34
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 3,27$	$\pm 4,24$
3m16-6m15d	$\bar{x}$	11,32	9,45
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 9,06$	$\pm 1,31$

(1) Em percentual

Observou-se que a hemoglobina fetal não obedece a uma distribuição normal não se podendo utilizar sua média e erros-padrão com segurança.

VALORES DE HEMATÓCRITO

A tabela 17 mostra os valores das médias e respectivos erros-padrão da média do hematócrito dos grupos estudados.

TABELA 17 - VALORES MÉDIOS DO HEMATÓCRITO (1) NOS GRUPOS ESTUDADOS

GRUPOS Faixa Etária		Controle		Desnutrido com depleção e acidose	
		eutrófico	desnutrição prot-calórica	Internação	24 h após
1m-3m15d	$\bar{x}$	35	33	33	28
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 1,04$	$\pm 1,89$	$\pm 1,34$	$\pm 0,91$
3m16-6m15d	$\bar{x}$	33	32	34	29
	$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,62$	$\pm 1,45$	$\pm 0,87$	$\pm 0,65$

(1) Em percentual

Na tabela 18 encontram-se os resultados das comparações das médias do hematócrito, entre as duas faixas etárias, nos controles eutrófico e com desnutrição protéico-calórica.

TABELA 18 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DO HEMATÓCRITO ENTRE AS DUAS FAIXAS ETÁRIAS NOS CONTROLES EUTRÓFICO E COM DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA.

GRUPOS	Eutrófico 3m16-6m15d (n = 17)	Desnutrição protéico-calórica 3m16-6m15d (n = 17)
Eutrófico 1m-3m15d (n = 17)	1,65	-
Desnutrição protéico-calórica 1m-3m15d (n = 10)	-	0,40

Observou-se que não há diferença estatisticamente significativa no valor do hematócrito, entre as duas faixas etárias, tanto no grupo de crianças eutróficas, como no grupo de crianças desnutridas ( $p > 0,05$ ) (Tabela 18).

Com o objetivo de avaliar a influência do estado nutricional no valor do hematócrito, fez-se a comparação das médias entre o grupo-controle eutrófico e o grupo-controle com desnutrição protéico-calórica, nas duas faixas etárias, e os resultados encontram-se na tabela 19.

TABELA 19 - COMPARAÇÕES DOS VALORES MÉDIOS DO HEMATÓCRITO ENTRE OS GRUPOS EUTRÓFICO E COM DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS.

<div> <div>DESNUTRIDO</div> <div>EUTRÓFICO</div> </div>	1m-3m15d	3m16-6m15d
	(n = 10)	(n = 17)
1m-3m15d (n = 23)	0,92	
3m16-6m15d (n = 23)		0,63

Independentemente da faixa etária, observou-se que não há diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), nos valores do hematócrito entre os grupos-controle eutrófico e com desnutrição protéico-calórica (Tabela 19).

Como a comparação entre os dois grupos-controle, eutrófico e com desnutrição protéico-calórica, mostrou não haver diferença estatisticamente significativa nos valores do hematócrito, nas duas faixas etárias, determinou-se um novo valor médio destes dois grupos, que servirá como grupo-controle único para ser comparado com o grupo de pacientes desnutridos com depleção e acidose. Esta média, bem como as médias dos lactentes desnutridos com depleção e acidose, encontram-se na tabela 20.

TABELA 20 - VALORES MÉDIOS DO HEMATÓCRITO NO GRUPO-CONTROLE E NO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS.

GRUPOS Faixa Etária	Desnutrido com depleção e acidose		
	Controle	Internação	24 h após
1m-3m15d $\bar{x}$	34	33	28
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,87$	$\pm 1,34$	$\pm 0,91$
3m16-6m15d $\bar{x}$	33	34	29
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,63$	$\pm 0,87$	$\pm 0,65$

Na tabela 21 encontram-se os resultados das comparações das médias do hematócrito entre o grupo-controle e o desnutrido com depleção e acidose, no momento da internação e 24 horas após.

TABELA 21 - COMPARAÇÕES DOS VALORES MÉDIOS DO HEMATÓCRITO ENTRE O GRUPO-CONTROLE E O GRUPO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE.

DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE	Internação		24 horas após	
	1m-3m15d (n = 20)	3m16-6m15d (n = 21)	1m-3m15d (n = 19)	3m16-6m15d (n = 21)
Controle				
1m-3m15d (n = 33)	0,63	-	4,76 *	-
3m16-6m15d (n = 40)	-	-0,92	-	4,39 *



Observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa nos valores do hematócrito, entre o grupo-controle e o desnutrido com depleção e acidose, nas duas faixas etárias, no momento da internação ( $p > 0,05$ ).

Ao contrário, observou-se diferença estatisticamente significativa nos valores do hematócrito entre o grupo-controle e o desnutrido com depleção e com acidose, nas duas faixas etárias, 24 horas após ( $p < 0,05$ ).

Na tabela 22 encontram-se os resultados das comparações das médias do hematócrito entre o momento da internação e 24 horas após, no grupo desnutrido com depleção e com acidose.

TABELA 22 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DO HEMATÓCRITO NO GRUPO DESNUTRIDO COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE POR OCASIÃO DA INTERNAÇÃO E 24 HORAS APÓS, NAS DUAS FAIXAS ETÁRIAS.

INTERNAÇÃO \ 24 h APÓS	1m-3m15d (n = 19)	3m16-6m15d (n = 21)
1m-3m15d (n = 20)	3,08 *	-
3m16-6m15d (n = 21)	-	4,58 *

Observou-se que após 24 horas, os valores do hematócrito no grupo de desnutrido com depleção e acidose são menores que os da internação, nas duas faixas etárias, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

VALORES DO FÓSFORO INORGÂNICO PLASMÁTICO

A tabela 23 mostra os valores das médias e respectivos erros-padrão da média do fósforo inorgânico nos lactentes com desnutrição protéico-calórica.

TABELA 23 - VALORES MÉDIOS DO FÓSFORO INORGÂNICO (1)  
NOS LACTENTES COM DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA.

GRUPOS Faixa Etária	Desnutrição
	Protéico-calórica
1m-3m15d (n = 10)	3,77 $\pm 0,36$
3m16-6m15d (n = 17)	3,51 $\pm 0,16$
(1) mg/dl	

CORRELAÇÕES.

Os resultados das correlações efetuadas entre os valores da P50 com 2,3-DPG, 2,3-DPG EFETIVO, pH e Hb F encontram-se nas tabelas 24, 26 e 27, notando-se que não houve correlação entre P50 e 2,3-DPG nos grupos estudados. Apenas no momento da internação verificou-se correlação positiva entre P50 e pH ( $r=0,64; p < 0,05$ ) no grupo desnutrido com depleção e acidose da faixa etária de 3m 16d-6m15d. No grupo-controle de 1m-3m15d, encontram-se correlação positiva entre P50 e 2,3-DPG EFETIVO ( $r=0,46; p < 0,05$ ) e correlação negativa entre P50 e Hb F ( $r=0,62; p < 0,05$ ).

TABELA 24 - CORRELAÇÃO (r) ENTRE OS VALORES DA P50 E 2,3-DPG

GRUPOS Faixa Etária	Desnutrido com depleção e acidose		
	Controle	Internação	24 h após
1m-3m15d	0,13 24 (1)	0,16 (10)	0,37 (10)
3m16-6m15d	-0,03 (25)	0,14 (11)	0,11 (11)

(1) Os valores entre parênteses correspondem ao tamanho da amostra

TABELA 25 - CORRELAÇÃO (r) ENTRE OS VALORES DA P50 E 2,3-DPG

GRUPOS Faixa Etária	Desnutrido com depleção e acidose		
	Controle	Internação	24 h após
1m-3m15d	0,46* (24)	0,47 (10)	0,61 (10)
3m16-6m15d	0,007 (25)	0,39 (11)	0,18 (11)

TABELA 26 - CORRELAÇÃO (r) ENTRE OS VALORES DA P50 e Hb F

GRUPOS Faixa Etária	Desnutrido com depleção e Controle                      acidose na internação	
1m-3m15d	-0,62 * (24)	-0,51 (10)
3m16-6m15d	-0,09 (25)	-0,24 (11)

TABELA 27 - CORRELAÇÃO (r) ENTRE OS VALORES DA P50 e pH

GRUPOS Faixa Etária	Desnutrido com depleção e acidose Controle                      Internação                      24 h após		
1m-3m15d	-0,14 (24)	0,36 (10)	0,62 (10)
3m16-6m15d	0,27 (25)	0,64 * (11)	0,49 (11)

A tabela 28 mostra os valores dos coeficientes de correlação entre os valores do 2,3-DPG e o pH. Houve associação entre as variáveis apenas no grupo desnutrido com depleção e acidose e somente no momento da internação, nas duas faixa etárias.

TABELA 28 - CORRELAÇÃO (r) ENTRE OS VALORES DO 2,3-DPG e pH

GRUPOS Faixa Etária	Desnutrido com depleção e acidose		
	Controle	Internação	24 h após
1m-3m15d	0,12 (24)	0,65 * (10)	0,23 (10)
3m-6m15d	0,26 (25)	0,48 (11)	0,03 (11)

DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

Após a descrição da forma sigmoidal da curva de dissociação da oxiemoglobina, feita por Böhr em 1892, foram relatadas as ações que o pH e o  $\text{CO}_2$  exerciam sobre ela. Além disso, verificou-se que os vários tipos de hemoglobina possuíam diferentes afinidades pelo  $\text{O}_2$ , sendo de particular interesse as diferenças entre as hemoglobinas fetal e adulta. Desse modo, ficou estabelecido que a maior concentração de hemoglobina fetal nos recém-nascidos seria a responsável pela maior afinidade do sangue dessas crianças pelo  $\text{O}_2$  <sup>7,28</sup>

Somente após os trabalhos de Benesch & Benesch <sup>12</sup> e Chanutin & Curnish <sup>23</sup>, em 1967, é que foi determinada a função que os fosfatos inorgânicos e orgânicos, principalmente o 2,3-DPG, exercem sobre a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. A partir dessa data, diversos trabalhos mostraram a ação deste fosfato sobre a  $\text{P}_{50}$  em várias situações clínicas, como hepatopatias <sup>62</sup>, anemias <sup>34,40</sup>, choques de várias etiologias <sup>25,61</sup> e distúrbios ácido-básicos <sup>6,11,69,73</sup>, e em processos hipoxêmicos, como cardiopatias cianóticas <sup>60,61</sup> e pneumopatias crônicas <sup>45,60,61</sup>.

Oski e Dellivoria-Papadopoulos <sup>63</sup> encontraram valores de  $\text{P}_{50}$  de 24,4 mmHg em lactentes de 1m a 2m15d, enquanto os resultados em nosso grupo de crianças-controle foram de níveis inferiores, ou seja, 20,11 e 22,98 mmHg para os lactentes das faixas etárias de 1m a 3m15d e 3m16d a 6m15d respectivamente.

Uma vez que as concentrações médias do 2,3-DPG de nossos casos têm os mesmos valores que as médias referidas na literatura <sup>30,63</sup>, esta diferença dos valores da P50 poderia ser devida a outros fatores, como diferentes concentrações de hemoglobina fetal <sup>7,63</sup>, de outros fosfatos orgânicos <sup>12,13,23</sup> ou de fosfato inorgânico <sup>55,72</sup>.

Em nossos casos da faixa etária de 1m a 3m15d, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nas médias da P50 entre os grupos-controle e desnutrido com depleção e acidose, tanto no momento da internação como 24 horas após (tabela 5), apesar de as médias do 2,3-DPG serem inferiores à média do grupo-controle (tabela 11).

Ao contrário, na faixa etária de 3m16d a 6m15d, as médias da P50 dos pacientes desnutridos com depleção e acidose, tanto no momento da internação como 24 horas após, foram inferiores às do grupo-controle (tabela 5). Este fato poderia exteriorizar que nos pacientes desta faixa etária, com depleção e acidose, a P50 seria mais sensível às alterações do 2,3-DPG, uma vez que este fosfato orgânico também apresenta níveis inferiores aos do grupo-controle da mesma faixa etária (tabela 11).

Como nas duas faixas etárias de pacientes desnutridos com depleção e acidose houve diminuição da concentração do 2,3-DPG, outros fatores deverão ser invocados para explicar por que na faixa etária de 1m a 3m15d, os valores da P50 foram semelhantes aos de seu grupo-controle.



Estas diferenças provavelmente não são devidas ao estado nutricional dos pacientes, pois os nossos resultados mostraram que este fator não é um determinante essencial na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, dado que não há diferença nos valores da P50 e 2,3-DPG entre os lactentes eutróficos e os com denutrição protéico-calórica sem depleção e acidose, em ambas faixas etárias.

O diferente comportamento da P50 nos pacientes de faixas etárias distintas, submetidos às mesmas condições (depleção e acidose), poderia ser atribuído ao papel protetor da hemoglobina fetal, uma vez que, na faixa etária de 1m a 3m15d, sua concentração média é maior que aquela dos pacientes de 3m16d a 6m15d (tabela 16).

Como foi demonstrado por inúmeros autores <sup>11,29,82</sup>, as soluções de hemoglobina A e F têm a mesma afinidade pelo oxigênio; ela, porém, é alterada quando à solução se adicionam fosfatos orgânicos, como o ATP e o 2,3-DPG. Assim, a hemoglobina A tem sua afinidade pelo oxigênio drasticamente diminuída devido à sua ligação com os fosfatos, enquanto a afinidade da hemoglobina fetal é pouco alterada. Esta ligação dos fosfatos com a hemoglobina fetal se realiza através da SERINA, que, sendo um aminoácido neutro, tem pouca capacidade de se ligar a um composto negativamente carregado como o 2,3-DPG <sup>2,19,36,64,65</sup>. Disto se depreende que quanto maior for a concentração de hemoglobina fetal, tanto menor será a ação do 2,3-DPG na afinidade desta hemoglobina pelo oxigênio.

Além disso, já foi demonstrado que o menor valor da P50 em prematuros, quando comparados com recém-nascidos a termo, é devido à maior concentração de hemoglobina fetal que aqueles apresentam <sup>30,63</sup>.

A comparação das médias da P50 entre as duas faixas etárias do grupo-controle mostrou que os lactentes de 1m a 3m15d apresentam valores da P50 menores que aqueles encontrados na faixa etária de 3m16d a 6m15d. Como as médias do 2,3-DPG são semelhantes, a maior concentração de hemoglobina fetal na faixa etária 1m a 3m15d poderia ser a principal responsável pelos valores mais baixos da P50 encontrados nesses pacientes, tanto no grupo-controle como no grupo desnutrido com depleção e acidose.

Vários autores atribuem também esta diferente afinidade pelo oxigênio, entre as hemoglobinas F e A, à formação de diferentes quantidades de compostos carbamínicos pelas duas hemoglobinas a partir do  $\text{CO}_2$  molecular<sup>9,10,20</sup>. Assim, devido à presença do radical GLICIL na cadeia gama da hemoglobina fetal, esta formaria menos compostos carbamínicos com o  $\text{CO}_2$ , pois este radical é menos reativo que a VALINA da cadeia beta. Devido à menor formação desses compostos, quanto maior for a concentração de hemoglobina fetal no sangue, mais baixos serão os valores da P50.

É interessante notar que, após as 24 horas de terapêutica, embora já houvesse melhora do pH e das condições de hidratação, esse estado não correspondeu a uma alteração dos valores da P50 e 2,3-DPG em ambas as faixas etárias dos pacientes com depleção e acidose.

No estudo das correlações entre os valores da P50 e os demais parâmetros, em nossos casos estudados, só foi evidenciada correlação negativa com o 2,3-DPG e a hemoglobina fetal na faixa etária de 1m a 3m15d, do grupo-controle. São contraditórios os traba

lhos publicados, referentes a estas diversas correlações, na presença de quantidades significativas de hemoglobina fetal. Já em 1959, Prystowski et alii <sup>68</sup> não conseguiram correlacionar a P50 com as hemoglobinas F e A. Delivoria-Papadopoulos & Oski <sup>30</sup> também não encontraram correlação entre P50 e 2,3-DPG, Hb F e Hb A em recém-nascidos normais, mas ela foi positiva entre a P50 e a "fração funcional" do 2,3-DPG, isto é, 2,3-DPG ( $\mu\text{mol/ml}$  de eritrócitos) X {Hb A%}. Estes mesmos autores não conseguiram evidenciar esta correlação em pacientes com membrana hialiana, onde a concentração de 2,3-DPG está usualmente diminuída. Orzalesi & Hay <sup>59</sup> acharam correlação entre P50 e a fração efetiva do 2,3-DPG, e, mais recentemente, Bard & Teasdale <sup>8</sup>, estudando recém-nascidos, quer pré-termo, quer a termo, encontraram correlação positiva entre a P50 e Hb A. Astrup et alii <sup>6</sup> e Rorth <sup>73</sup> encontraram fraca correlação entre a P50 e 2,3-DPG em pacientes adultos com distúrbios ácido-básicos.

Como não há diferença nos níveis de 2,3-DPG entre recém-nascidos, lactentes e adultos <sup>29,63,81</sup>, a correlação positiva encontrada entre a P50 e 2,3-DPG EFETIVO em lactentes, provavelmente está na dependência da interação de altas concentrações de Hb F, como as encontradas nos primeiros meses de vida, com valores normais de 2,3-DPG.

#### p50 "in vivo"

Maiores subsídios ao estudo da P50 provieram da determinação da chamada P50 "in vivo" que traduz as alterações fisiopatológicas do organismo naquele momento.

Desta forma é importante notar os valores mais elevados da P50 "in vivo" (anexo 22) em lactentes desnutridos em depleção e acidose, da faixa etária de 1m-3m15d, quando comparados com o grupo-controle da mesma idade. Esta alteração mostra que o organismo dessas crianças consegue manter um bom nível de liberação de oxigênio, apesar de estar sofrendo alterações metabólicas tão severas.

Da mesma forma os lactentes desnutridos com depleção e acidose da faixa etária de 3m16d a 6m15d mostram valores mais elevados da P50 "in vivo" que os lactentes do grupo-controle (tabela ) traduzindo igualmente bom comportamento da curva de dissociação da hemoglobina.

Já com 24 horas de internação não houve diferença nos valores da P50 "in vivo" entre os lactentes do grupo-controle e os lactentes desnutridos com depleção e acidose na faixa etária 1m-3m15d. É importante notar que a P50 do grupo de lactentes desnutridos com depleção e acidose, 24 horas após a internação, tem valores absolutos menores que do grupo controle. Como os níveis do 2,3-DPG são inferiores aos do grupo-controle concluímos que o fator que provavelmente esteve mantendo os níveis da P50 "in vivo" em valores mais altos, na internação deveria ser a acidose pois, após 24 horas somente esta havia sido corrigida e a P50 "in vivo" destas crianças aproximou-se da P50 "in vivo" do grupo controle, traduzindo uma perda do poder compensatório que fisiologicamente é dado pela acidose 57,58,74,77. Já o grupo de lactentes desnutridos com depleção e acidose, da faixa etária de 3m16d-6m15d, 24 horas após a internação, apresentou valores da P50 "in vivo" mais baixas que do grupo controle, mostrando que com 24 horas de inter

nação estes pacientes apresentavam uma hemoglobina com afinidade maior pelo oxigênio, que poderia levar a certo grau de hipoxia tissular. Como os dois grupos de lactentes (eutrófico e desnutridos com depleção e acidose) apresentam diferença de concentração de 2,3-DPG, e, da mesma forma que na faixa etária de 1m-3m15d, somente a acidose havia corrigida após 24 horas de internação, é de se supor, que, o organismo perdeu uma compensação fisiológica importante. Como sabemos, a P50 "in vivo" é decorrente da interação da hemoglobina com inúmeros fatores ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{SO}_4^{--}$ , 2,3-DPG e P, etc), sendo os mais importantes o pH e 2,3-DPG; como o 2,3-DPG continua em níveis baixos após 24 horas de internação, é de se supor que em lactentes até os 6 meses de idade, submetidos a depleção e acidose o fator regulador mais importante da afinidade de hemoglobina pelo oxigênio é o pH.

Isto nos leva a supor uma correção mais lenta da acidose para que o organismo não perca tão abruptamente o estado de equilíbrio que lhe foi imposto pelas alterações decorrentes da acidose e depleção.

Melhores estudos são necessários para estabelecer uma maior precisão destas suposições.

### 2,3-DPG

Os valores do 2,3-DPG intra-eritrocitário, em nos sos casos, são idênticos tanto no grupo-controle eutrófico como no grupo de pacientes com desnutrição protéico-calórica, não tendo sido encontrada, também diferença nas duas faixas etárias estudadas. Desse modo, os níveis deste fosfato orgânico, além de serem semelhantes nos recém-nascidos, crianças e adultos 1,29,63,81 também não parecem sofrer modificações pelo estado nutricional. Na desnutrição, o fator mais importante para a alteração dos

níveis de 2,3-DPG talvez seja a concentração de hemoglobina. De fato, foi constatado que entre os lactentes com desnutrição proteico-calórica, tinham os níveis mais elevados de 2,3-DPG exatamente aqueles que apresentavam níveis mais baixos de hemoglobina e de fosfato inorgânico. (Casos n<sup>os</sup> 5,7,9,10, 16 da faixa etária - 3m16d a 6m15d).

Os nossos lactentes desnutridos com depleção e acidose, das duas faixas etárias, apresentaram níveis de 2,3-DPG significativamente mais baixos que os do grupo-controle, tanto no momento da internação como 24 horas após (Tabela 13).

Já está comprovado que o aumento da concentração dos íons de hidrogênio é o responsável pela diminuição da concentração dos níveis de 2,3-DPG, por inibir as enzimas Fosfofrutoquinase e 2,3 Difosfogliceratomutase intra-eritrocitárias <sup>54,55,71</sup>. Em nos sos pacientes com depleção e acidose, o aumento da concentração de íons de hidrogênio no momento da internação poderia ser o responsá vel pela diminuição da concentração do 2,3-DPG e este fato concorda com os dados encontrados por outros autores <sup>1,3,6,31,50,73</sup>.

Por outro lado, em nossos pacientes desnutridos com depleção e acidose, 24 horas após a internação, já corrigida a acidose, os valores de 2,3-DPG eram idênticos àqueles encontrados na internação. Achados semelhantes foram relatados por Ditzel <sup>31</sup> e Alberti <sup>1</sup>, que, ao estudarem pacientes com acidose diabética, evidenciaram normalização dos níveis de 2,3-DPG somente após o 5º dia de internação, embora esses pacientes já tivessem sua acidose corrigida com 24 horas de tratamento. Estes autores correlaciona ram os baixos níveis de 2,3-DPG, encontrados após 24 horas de tra

tamento, com níveis baixos de fósforo inorgânico no soro de seus pacientes. Este fato poderia explicar os baixos níveis de 2,3-DPG, encontrados nas 24 horas, pois, como já demonstrado, o fosfato é um co-fator essencial para a atividade da Gliceraldeído-3-P-desidrogenase e, além disso, é um elemento estimulador da glicólise devido à sua ação em várias enzimas do sistema glicolítico <sup>51,52,55,72,80</sup>.

Os níveis de fosfato inorgânico em nossos lactentes com desnutrição protéico-calórica evidenciaram valores normais para a idade. Como consequência da depleção do espaço extracelular, lactentes com depleção e acidose apresentam comumente elevação dos níveis de fósforo inorgânico no plasma devido à insuficiência renal funcional. Embora não se tenha determinado os valores do fósforo plasmático nos nossos pacientes desnutridos com depleção e acidose, os baixos valores de 2,3-DPG que estes pacientes apresentaram após 24 horas de tratamento provavelmente não podem ser explicados pela concentração desse íon extracelular <sup>42,48</sup>.

#### HEMOGLOBINA FETAL

A hemoglobina fetal parece ter um padrão definido de desaparecimento na vida extra-uterina, dependendo de variações individuais na taxa de síntese e degradação. Hoje existe um consenso geral de que ela atinge os valores do adulto após o 6º mês de vida <sup>26,37</sup>.

Nos recém-nascidos, as taxas encontradas por vários autores são bastante amplas, variando de 50 a 90% <sup>17,22,28</sup>.

Os valores de hemoglobina fetal em nossos pacientes, tanto nos lactentes eutróficos e naqueles com desnutrição protéico-calórica, bem como nos desnutridos com depleção e acidose, mostraram uma variação bastante ampla, caracterizando a extrema heterogeneidade da amostra em relação a este parâmetro. Isto concorda com os achados de Huehn & Beaven,<sup>43</sup> citado por Colombo, que também encontraram uma grande variação na taxa de hemoglobina fetal, ao estudarem pacientes de diferentes faixas etárias. Também Garby et alii<sup>37</sup>, estudando pacientes dentro de uma mesma faixa etária, encontraram grande variação na taxa de hemoglobina fetal, utilizando um método de grande precisão para a sua determinação.

Devido à variação individual na velocidade de substituição da hemoglobina fetal, é possível que as correlações entre esta hemoglobina, a P50 e o 2,3-DPG tenham sua interpretação prejudicada.



CONCLUSÕES

## CONCLUSÕES

1. Não há diferença nos níveis de 2,3-DPG e P50 entre lactentes eutróficos e aqueles com desnutrição protéico-calórica, sem depleção e acidose, em cada uma das faixas etárias, de 1m a 3m15d e 3m16d a 6m15d.
2. Os valores da P50 nos pacientes eutróficos e naqueles com desnutrição protéico-calórica da faixa etária de 1m a 3m15d são menores que os valores encontrados na faixa etária de 3m16d a 6m15d.
3. Os valores da P50 nos pacientes desnutridos com depleção e acidose, da faixa etária de 1m a 3m15d, são menores que os valores encontrados na faixa etária de 3m16d a 6m15d, tanto no momento da internação quanto 24 horas após.
4. Os valores da P50 nos pacientes desnutridos com depleção e acidose, na faixa etária de 3m16d a 6m15d, no momento da internação e 24 horas após, são mais baixos que os valores encontrados no grupo dos lactentes eutróficos e naqueles com desnutrição protéico-calórica, da mesma faixa etária.
5. Os valores da P50 nos pacientes desnutridos com depleção e acidose, na faixa etária de 1m a 3m15d, no momento da internação e 24 horas após, são semelhantes aos valores encontrados nos lactentes eutróficos e naqueles com desnutrição protéico-calórica, da mesma faixa etária.

6. Nos lactentes desnutridos com depleção e acidose das faixas etárias de 1m a 3m15d e 3m16d a 6m15d, não foi encontrada diferença nos valores da P50 entre a internação e 24 horas após.
7. Os pacientes desnutridos com depleção e acidose, tanto no momento da internação como 24 horas após, apresentam níveis de 2,3-DPG mais baixos que os lactentes eutróficos e aqueles com desnutrição protéico-calórica, nas mesmas faixas etárias.
8. Nos lactentes desnutridos com depleção e acidose, tanto no momento da internação como 24 horas após, não foi encontrada diferença nos níveis de 2,3-DPG entre as faixas etárias de 1m a 3m15d e 3m16d a 6m15d.
9. Nos lactentes eutróficos e naqueles com desnutrição protéico-calórica sem depleção e acidose, não foi encontrada diferença nos níveis de 2,3-DPG entre as faixas etárias de 1m a 3m15d e 3m16d a 6m15d.
10. Houve correlação positiva entre P50 e 2,3-DPG efetivo, e negativa entre P50 e hemoglobina fetal em lactentes eutróficos e naqueles com desnutrição protéico-calórica sem depleção e acidose, apenas na faixa etária de 1m a 3m15d.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERTI, K.G.M.M.; DARLEY, J.H.; EMERSON, P.M.; HOCKA  
DAY, T.D.R. 2,3-Diphosphoglycerate and tissue oxy  
genation in uncontrolled Diabetes Mellitus. Lancet, 2:391-5, 1972
2. ARNONE, A. X-ray diffraction study of binding of  
2,3-DPG to human deoxyhaemoglobin. Nature, Lon-  
don, 237:146-8, 1972.
3. ASAKUTA, T.; SATO, Y.; MINAKAMI, S.; YOSHIKAMA, H. pH  
dependency of 2,3-diphosphoglycerate content in  
red blood cells. Clin. Chin. Acta, 14:840-1, 1966.
4. ASTRUP, P. Red-cell pH oxygen affinity of hemoglo-  
bin. N. Engl. J. Med. 283:202-3, 1970.
5. ASTRUP, P.; ENGEL, K.; SEVERINGHAUS, J.W.; MUNSON, E.  
The influence of temperature and pH on the disso-  
ciation curve of oxy-hemoglobin of human blood.  
Scand. J. Clin. L. Invest. 17:515-23, 1965.
6. ASTRUP, P.; RÖRTH, M.; THORSHANGE, C. Dependency on  
acid-base status of oxy-hemoglobin dissociation  
and 2,3-diphosphoglycerate level in human erythro-  
cytes. II. In vivo studies. Scand. J. Clin. Lab.  
Invest. 26:47-52, 1970.

7. BARD, H.; FOURON, J.C.; ROBILLARD, J.E.; CORNET, A.; SOKINI, M.A. Red cell oxygen affinity in fetal sheep: role of 2,3-DPG and adult hemoglobin. J. Appl. Physiol; Respirat. Environm. Exercise Physiol. 45:7-10, 1978.
8. BARD, H. & TEASDALE, F. Red-cell oxygen affinity, hemoglobin type, 2,3-diphosphoglycerate, and pH as a function of fetal development. Pediatrics, 64: 483-7, 1979.
9. BAUER, C.H. Antagonistic influence of CO<sub>2</sub> and 2,3-diphosphoglycerate on the Bohr effect of human hemoglobin. Life Sci. 8:1041-6, 1969.
10. BAUER, C.H.; BAUMANN, R.; ENGELS, U. et al. The carbon dioxide affinity of various human hemoglobin. J. Biol. Chem. 250:2173-6, 1975.
11. BELLINGHAM, A.J.; DETTER, J.C.; LENFANT, C. Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. J. Clin. Invest. 50:700-6, 1971.
12. BENESCH, R. & BENESCH, R.E. The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. Biochem. Biophys. Res. Commun. 26:162-7, 1967.
13. \_\_\_\_\_. Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by hemoglobin. Nature, London, 221:618-22, 1969.

14. BENESCH, R.; BENESCH, R.E.; ENOKY, Y. The interaction of hemoglobin and its subunits with 2,3-diphosphoglycerate. Proc. Natl. Acad. Sci. 61:1102-6, 1968.
15. BJÖRK, V.O. & HILTY, H.J. Microvolumetric determinations of CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> tensions in arterial blood. J. Appl. Physiol. 6:800-8, 1954.
16. BLUMBERG, A. & MARTI, H.R. Adaptation to anemia by decreased oxygen affinity of hemoglobin in patients on dialysis. Kidney Int. 1:263-70, 1972.
17. BRATTEBY, L-E. & GARBY, L. Development of Erythropoiesis: Infant Erythrokinetics, In: Oski, F.A. & Nathan, D.G. Hematology of Infancy and Childhood, Philadelphia, W.B. Saunders, 1974. p.56-74.
18. BUNN, H.F. The structure and function of normal and abnormal human hemoglobins, In: Oski, F.A. & Nathan, D.G. Hematology of Infancy and Childhood, Philadelphia, W.B. Saunders, 1974. p.390-418.
19. BUNN, H.F. & BRIEHL, R.W. The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with various human hemoglobins. J. Clin. Invest. 49:1088-95, 1970.
20. BURSAX, E.; POYART, C.; GUESNON, P.; TEISSEIRE, B. Comparative effects of CO<sub>2</sub> on the affinity for O<sub>2</sub> of fetal and adult erythrocytes. Pflügers Arch. 378:197-203, 1979.

21. CALDWELL, P.R.B. & NAGEL, R.L. The binding of 2,3-diphosphoglycerate as a conformational probe of human hemoglobins. J. Mol. Biol. 74:605-11, 1973.
22. CECCATO, M.P. Avaliação da idade gestacional em recém-nascidos pela concentração de hemoglobina fetal. Curitiba, 1977. 75.p. Tese. Mestrado. Universidade Federal do Paraná.
23. CHANUTIN, A. & CURNISH, R.R. Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. Arch. Biochem. Biophys. 121: 96-102, 1967.
24. CHANUTIN, A. & HERMANN, E. The interaction of organic and inorganic phosphates with hemoglobin. Arch. Biochem. Biophys. 131: 180-84, 1969.
25. CHILLAR, R.K.; SLAWSKY, P.; DESFORGES, J.F. Red cell 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate in patients with shock. Br. J. Haematol. 21:183-8, 1971.
26. COLOMBO, B.; KIM, B.; ATENCIO, R.P.; MOLINA, C.; TERRONATO, L. The pattern of fetal hemoglobin disappearance after birth. Br. J. Haematol. 32:79-87, 1976.



27. COMROE, J.H. The transport of oxygen by blood. In: Physiology of respiration. Chicago, Year Book, 1975. p. 183-96.
28. COOPER, H.A., & HOAGLAND, H.C. Fetal hemoglobin. Mayo Clin. Proc. 47:402-14, 1972.
29. DE VERDIER, C.H. & GARBY, L. Low binding of 2,3-diphosphoglycerate to hemoglobin F. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23:149-51, 1969.
30. DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M.; RONCEVIC, N.P.; OSKI, F. A. Postnatal changes in oxygen transport of term, premature and sick infants: the role of red cell 2,3-diphosphoglycerate and adult hemoglobin. Ped. Res. 5:235-45, 1971.
31. DITZEL, J. & STANDLE, E. The oxygen transport system of red blood cells during ketoacidosis and recovery. Diabetologia, 11:255-60, 1975.
32. DOBASHI, P.N. Contribuição ao estudo do equilíbrio ácido-básico e transporte do oxigênio no sangue estocado em solução de ácido-citrato-dextrose (ACD) São Paulo, 1978 44p. Tese, Mestrado. Escola Paulista de Medicina.
33. DUHM, J. & GERLACH, E. On the mechanism of the hypoxia-induced increase of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. Pflügers Arch. 326:254-69, 1971.

34. FESTA, R.S. & ASAKURA, T. Oxygen dissociation curves in children with anemia and malignant disease. Am. J. Hematol. 7:233-44, 1979
35. FISKE, C.H. & SUBBAROW, Y. The colorimetric determination of phosphorus. J. Biol. Chem. 66:375-400, 1925.
36. GARBY, L. & DE VERDIER, C.H. Affinity of human hemoglobin A to 2,3-diphosphoglycerate. Effect of hemoglobin concentration and pH. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 27:345-50, 1971.
37. GARBY, L.; SJÖLIN, S.; VUILLE, J.C. Studies on erythro-kinetics in infancy. Acta Paediatr. Scand. 51:255-60, 1962.
38. GREENWALD, I. A new type of phosphoric acid compound isolated from blood, with some remarks on the effect of substitution on the rotation of 1-glyceric acid. J. Biol. Chem. 63:339-49, 1925.
39. GRUPO DE ESTUDO DA DESNUTRIÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Nomenclatura e classificação da desnutrição. J. Pediatr., Rio de Janeiro, 41:13, 1976.
40. HAIDAS, S.; ZANNOS-MARIOLEA, L.; MATSANIOTIS, H. Red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in children with hereditary haemolytic anaemias, Br. J. Haematol. 31:521-30, 1975.

41. HARKEN, A.H. The surgical significance of the oxy-hemoglobin dissociation curve. Surg. Gynecol. Obstet., 144:935-54, 1977.
42. HOLLIDAY, M.A. & EAGAN, T.J. Desidratacion, falta de sal y perdida de potasio. Clin. Pediatr. N. Amer. 871-88, 1964.
43. HUEHNS, E.R. & BEAVEN, G.H. Developmental changes in human haemoglobins. The Biochemistry of development. Ed. P.F. Benson, 1971. Heineman Medical Books, London pp. 175-203. Citado por Colombo, B. et al; 26.
44. JUEL, R. 2,3-diphosphoglycerate: its role in health and disease. CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences: 113-46, 1979.
45. KEITT, A.S.; HINKES, C.; BLOCK, A.J. Comparison of factors regulating red cell 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) in acute and chronic hypoxemia. J. Lab. Clin. Med. 84:275-80, 1974.
46. KILMARTIN, J.V. & ROSSI-BERNARDI, L. Inhibition of CO<sub>2</sub> combination and reduction of the bohr effect in hemoglobin chemically modified at its  $\alpha$ -amino groups. Nature London, 222:1243-6, 1969.

47. KILMARTIN, J.V. & WOOTTON, J.F. Inhibition of Bohr effect after removal of C-terminal histidines from hemoglobin B chains. Nature, London, 228:766-7, 1970.
48. KNOCHEL, J.P. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia, Arch. Intern. Med. 137:203-20, 1977.
49. LAMBERTSEN, C.J. The transport of oxygen and carbon dioxide by the blood. In: MOUNTCASTLE, V. B. Medical Physiology. Saint Louis, Mosby, 1968. p.660-86.
50. LENEANT, C.; TORRANCE, J.; FINCH, C.A.; REYNALFARJE, C.; RAMOS, J.; FAURA, J. Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organic phosphates level. J. Clin. Invest. 47:2652-6, 1968.
51. LICHTMAN, M.A. & MILLER, D.R. Erythrocyte glycolysis, 2-3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration in uremic subjects: relationship to extracellular phosphate concentration. J. Lab. Clin. Med. 76:267-79, - 1970,

52.           LICHTMAN, M.A.; MILLER, D.R.; COHEN, J.;           WATERHOUSE, C. Reduced red cell glycolysis, 2,3-di-phosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration and increased Hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia. Ann. Intern. Med. 74: 562-8, 1971.
  
53.           MCCONN, R. The oxyhemoglobin dissociation curve in disease. Surg. Clin. N. Amer. 55:627-58, 1975.
  
54.           MINAKAMI, S.; SAITO, T.; SUZUKI, C.; YOSHIKAWA, H. The hydrogen ion concentration and erythrocyte glycolysis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 17:748-51, 1964.
  
55.           MINAKAMI, S. & YOSHIKAWA, H. Studies on erythrocyte glycolysis. J. Biochem. 59:145-50, 1966.
  
56.           MUIRHEAD, H. & GRER, J. Three dimensional Fourier synthesis of human deoxyhaemoglobin at 3,5<sup>0</sup>Å resolution. Nature, London, 228:516-9, 1970. Citado por WINTERHALTER, R.H. nº 83.
  
57.           NAERAA, N.; PETERSEN, E.S.; BOYE, E. The influence of simultaneous independent changes in pH and carbon dioxide tension on the "in vitro" oxygen tension-saturation relationship of human blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15:141-51, 1963.

58. NAERAA, N.: PETERSEN, E.S.; BOYE, E.; SEVERINGHAUS, J. W. pH and molecular CO<sub>2</sub> components of the Bohr effect in human blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 18:96-102, 1966.
59. ORZALESI, M. M. & HAY, W.W. The regulation of affinity of fetal blood. In vitro experiments and results in normal infants. Pediatrics, 48:857-64, 1971.
60. OSKI, F. A.; GOTTLIEB, A. J.; DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M.; MILLER, W. W. Red-cell 2,3-diphosphoglycerate levels in subjects with chronic hypoxemia. N. Engl. J. Med. 280:1165-6, 1969.
61. OSKI, F. A.; GOTTLIEB, J. A.; MILLER, W. W.; DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. The effects of deoxygenation of adult and fetal hemoglobin on the synthesis of red cell 2,3-diphosphoglycerate and its in vivo consequences. J. Clin. Invest. 49:400-7, 1970.
62. OSKI, F. A.; GOTTLIEB, A. J.; MILLER, L. The influence of heredity and environment on the red cell's function of oxygen transport. Med. Clin. N. Amer. 54:731-43, 1970.
63. OSKI, F. A. & DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. The red cell 2,3-diphosphoglycerate and tissue oxygen release. J. Pediatr. 77: 941-56, 1970.
64. PERUTZ, M. F. Hemoglobin structure and respiratory transport. Sci. Amer. 236:92-125, 1978.

65. \_\_\_\_\_. Stereochemistry of cooperative effects in hemoglobin. Nature, London, 228:726-39, 1970.
  
66. PERUTZ. M. F.; MUIRHEAD, H.; COX. J. M. et al. Three dimensional Fourier of synthesis of horse oxyhaemoglobin at 2,8<sup>o</sup>Å resolution: the atomic model. Nature, London, 219:131-9, 1961. Cita do por WINTERHALTER. R. H. nº 83.
  
67. PERUTZ. M. F.; MUIRHEAD. H.; MAZZARELLA. L.; CROWTHER. R. A.; GREER. J.; KILMARTIN. J. V. Identification of residues responsible for alkaline Bohr effect in haemoglobin. Nature, London, 222:1240-3, 1969.
  
68. PRYSTOWSKY. H.; HELLEGERS. A.; COTTER. J.; BRUNN, P. Fetal blood studies. Amer. J. Obstet. Gynecol. 77: 585-8, 1959.
  
69. RAPOPORT. S. & GUEST. G. M. The decomposition of diphosphoglycerate in acidified blood: its relationship to reactions of glycolytic cycle. J. Biol. Chem. 128:781-90, 1939.
  
70. RAPOPORT. S. & LUEBERING. J. The formation of 2,3-diphosphoglycerate in rabbit erythrocytes: the existence of a diphosphoglycerate mutase. J. Biol. Chem. 183: 507-21, 1950.
  
71. RAPOPORT. S.; MARETZKI. D.; SCHUVE. C.; JACOBASCH. G. Control of glycolysis on the level of 1,3-DPG, in oxygen affinity of hemoglobin and

- red cells acid-base status. In: RÖRTH, M. & ÅSTRUP, P. eds. Copenhagen, Munksgaard, 1972. p. 527. Citado por JUEL. R. nº 44.
72. ROSE, I. A. & WARMS, J. V. B. Control of glycolysis in the human blood cell. J. Biol. Chem 241: 4848-54, 1966.
73. RÖRTH, M. Dependency on the acid-base status of blood of oxyhemoglobin dissociation and 2,3-diphosphoglycerate level in human erythrocytes. 1. In vivo studies on reduced and oxygenated blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26:43-6, 1970.
74. ROUGHTON, F. J. W. Some recent work on the interactions of oxygen, carbon dioxide and haemoglobin. Biochem. J. 117:801-12, 1970.
75. SEVERINGHAUS, J. W. Blood gas calculator. J. Appl. Physiol. 21:1108-16, 1966.
76. SHELDON, G. F. Hyperphosphatemia; hypophosphatemia and the oxy-haemoglobin dissociation curve. J. Surg. Res. 14:367-72, 1973.
77. SIGGARD-ANDERSEN, O. & GARBY, L. The Bohr effect and the Haldane effect. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 31:1-8, 1973



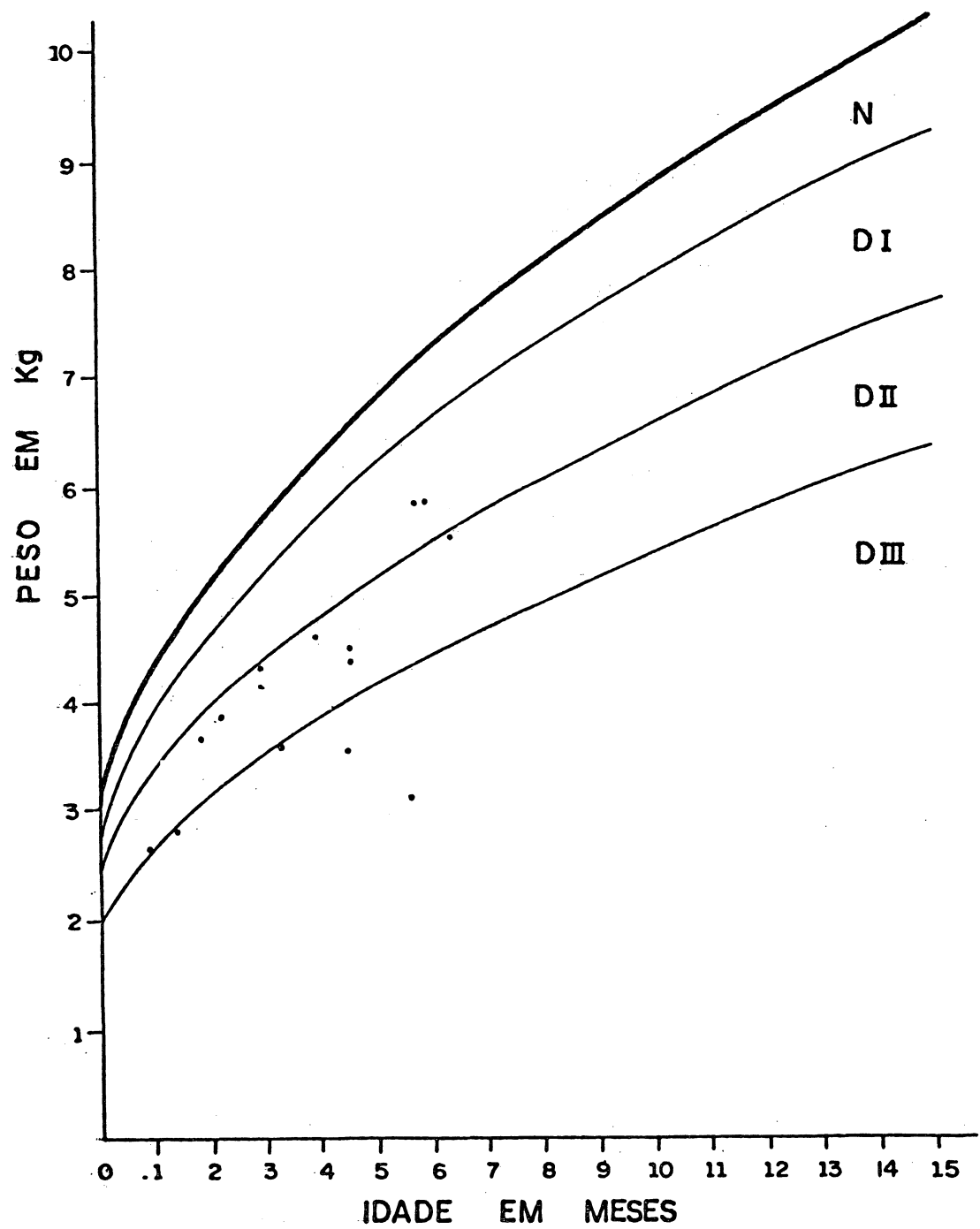
78. SIGMA CHEMICAL COMPANY. The colorimetric enzymatic determination of 2,3-diphosphoglyceric acid (2,3-DPG) in blood at 620-700nm. Saint Louis, 1974. 16 p. Sigma Technical Bulletin, 665.
79. SINGER, K.; CHERNOFF, A. I. ; SINGER, L. Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in Sick-cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. Blood, 6:413-28, 1951.
80. THOMAS, M. H.; LEFRAK, S. S. IRWIN, R. S; FRITTS, H. W.; CALDWELL, P. R. B. The oxyhemoglobin - dissociation curve in health and disease. Amer. J. Med. 57: 331-48, 1974.
81. TRAVIS, S. F.; SUGERMAN, H. J.; RUBERG, R. L.; DUDRICK, S. J.; DELIVORIA-PAPADOPOULOS, ; MILLER, L. D.; OSKI, F. A. Alteration of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation, N. Engl. J. Med. 285: 763-8. 1971.
82. TYUMA, I. & SHIMIZU, K. Different response to organic phosphates of human fetal and adult hemoglobins, Arch. Biochem. 129:404-5, 1969.

83. WINTERHALTER. R. H. Does Hemoglobin breathe, and if yes, How? The T and R state of Hemoglobin. N. Engl. J. Med. 289:41-2, 1973.
84. WINTROBE. M. M. Production of erythrocytes. In. \_\_\_\_\_. Clinical hematology, Philadelphia, - Lea & Febiger, 1975, p. 135-94.
85. WOODSON. R. D.; TORRANCE. J. D.; SHAPPELL. S. D.; LENFANT. C. The effect of cardiac disease on hemoglobin-oxygen binding. J. Clin. Invest. 49:1349-55, 1970.
86. YUNES. J. & MARCONDES. E. Classificação da Desnutrição. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo , 30:484-9, 1975.
87. ZILVERSMIT. D. B. Phosphatides in plasma. Stand . Methods. Clin. Chem. 2:132-6, 1969.

**ANEXOS**

REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PESOS DOS LACTETES SEGUNDO A IDADE

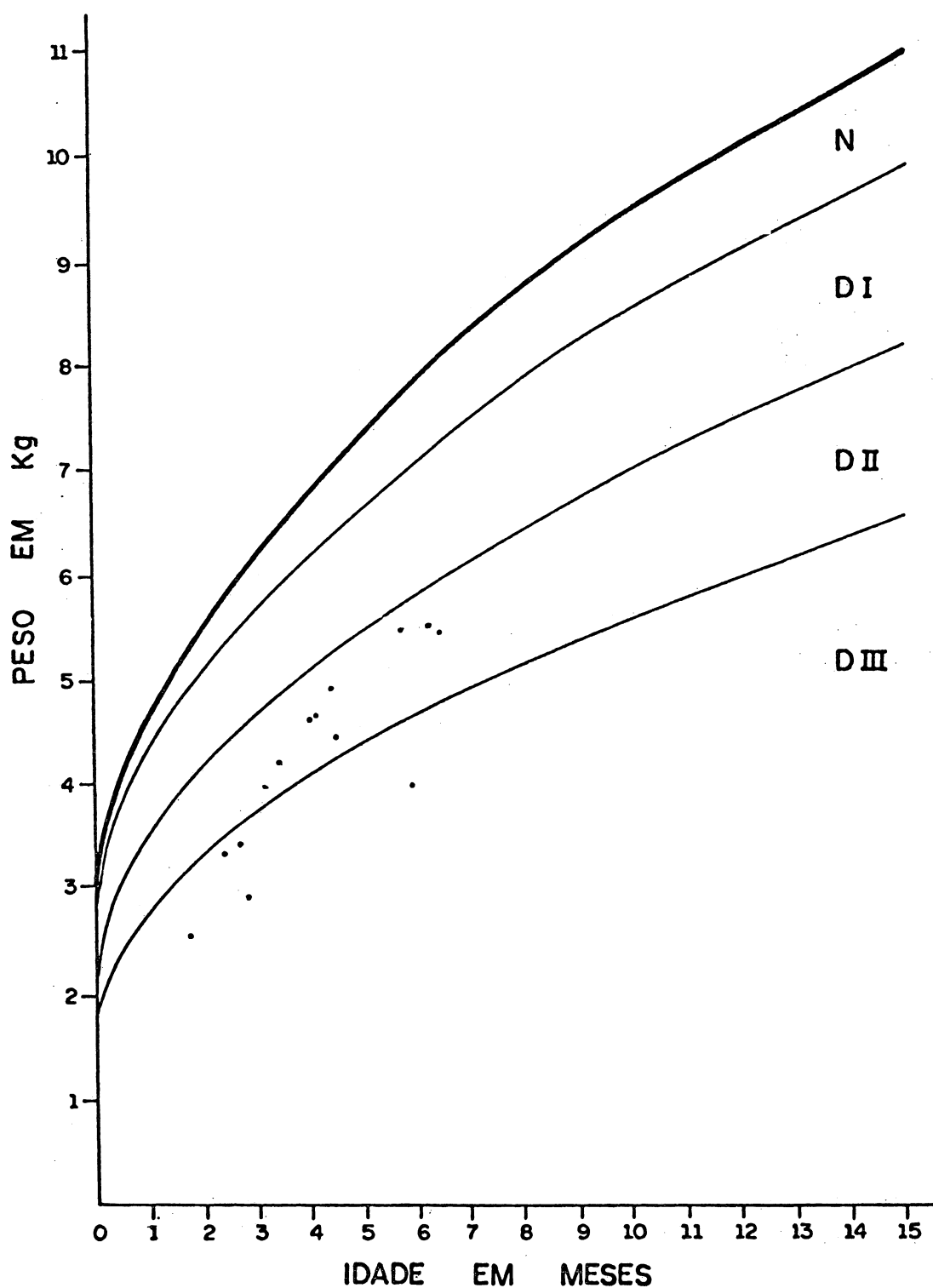
ANEXO 1 - DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA DO SEXO FEMININO



- N = estado nutricional normal
- DI = Desnutrição de 1º grau
- DII = Desnutrição de 2º grau
- DIII = Desnutrição de 3º grau

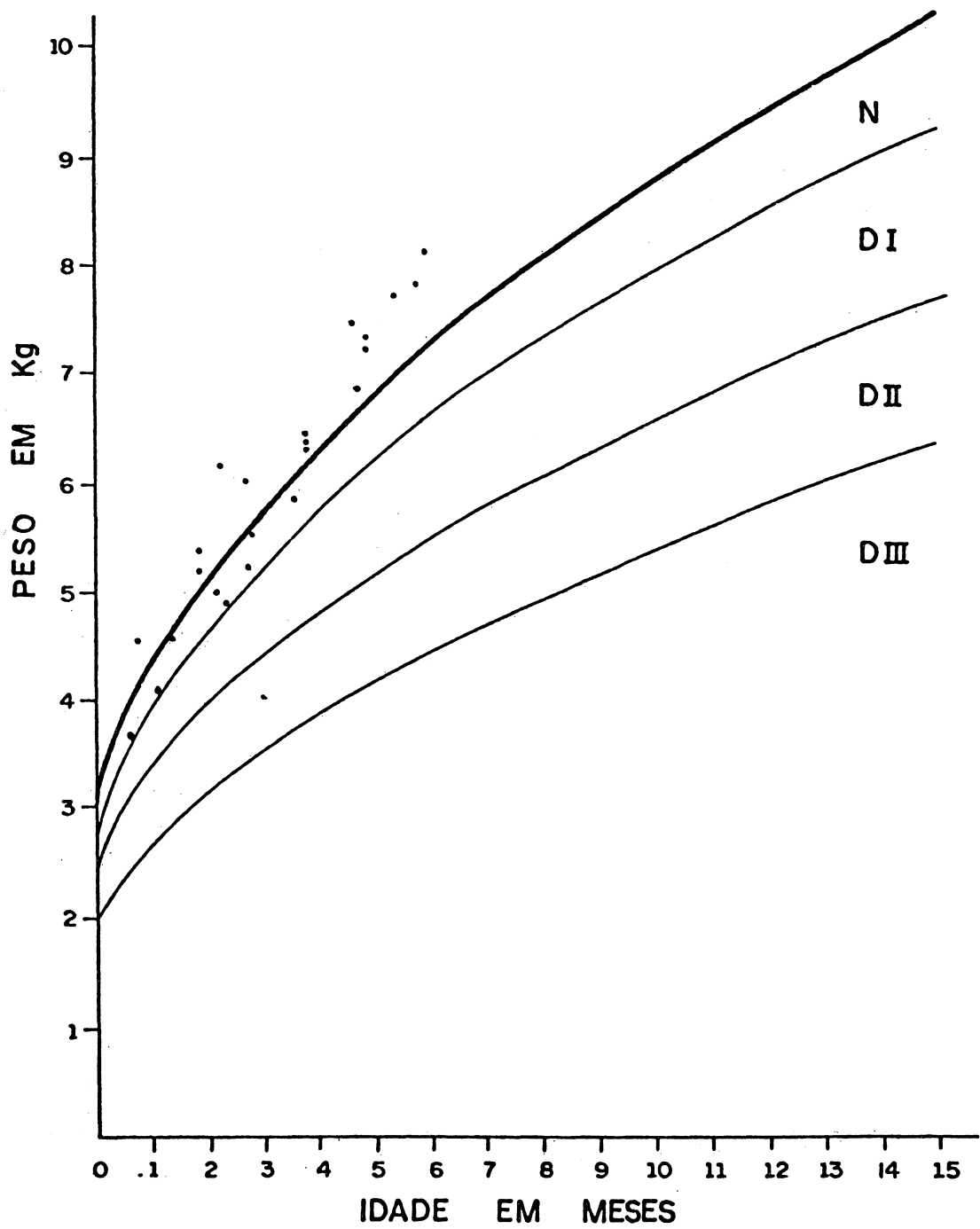
## REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PESOS DE LACTENTES SEGUNDO A IDADE

## ANEXO 2 - DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA DO SEXO MASCULINO



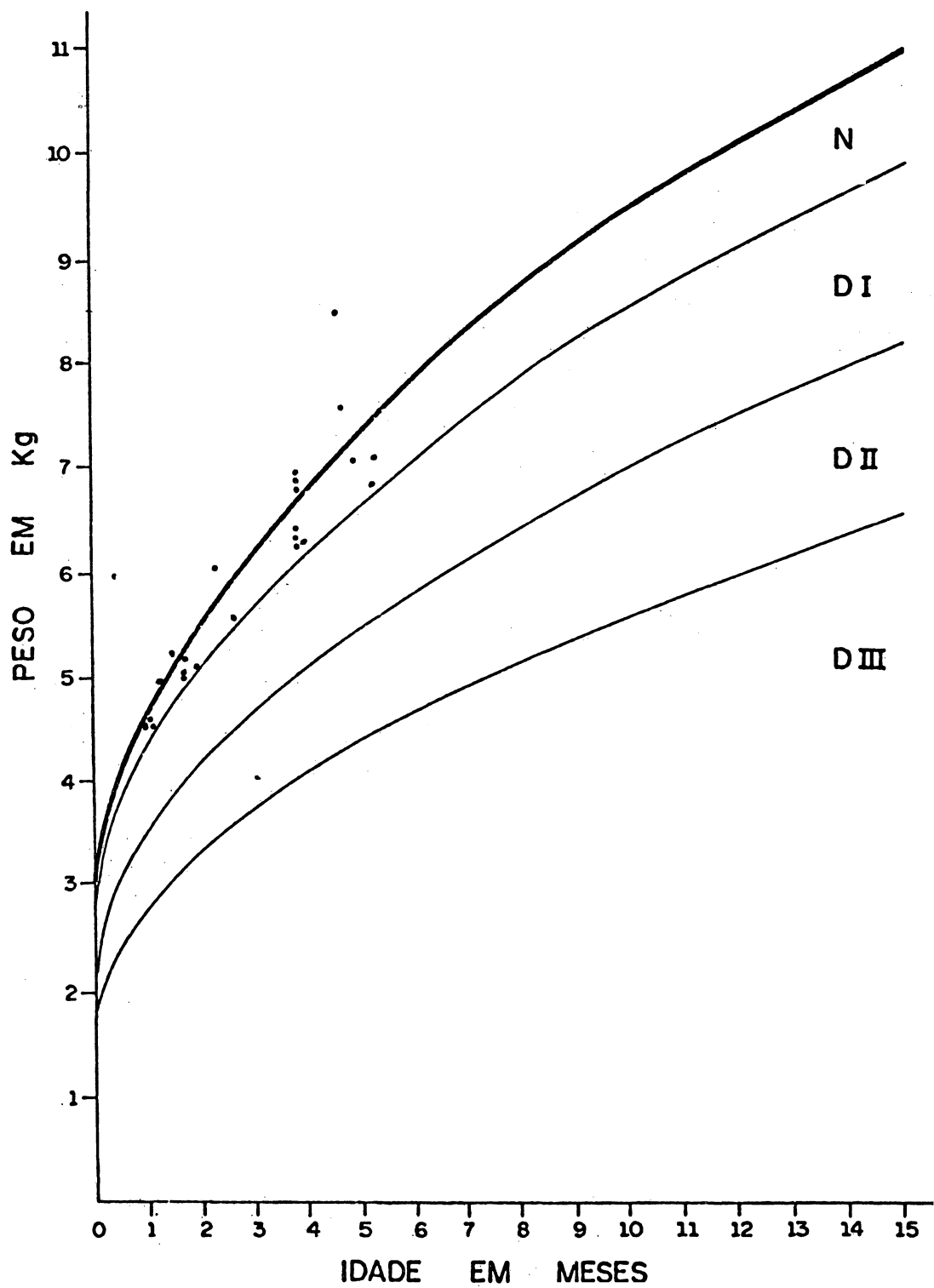
REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PESOS DOS LACTENTES SEGUNDO A IDADE

ANEXO 3 - EUTRÓFICOS DO SEXO FEMININO



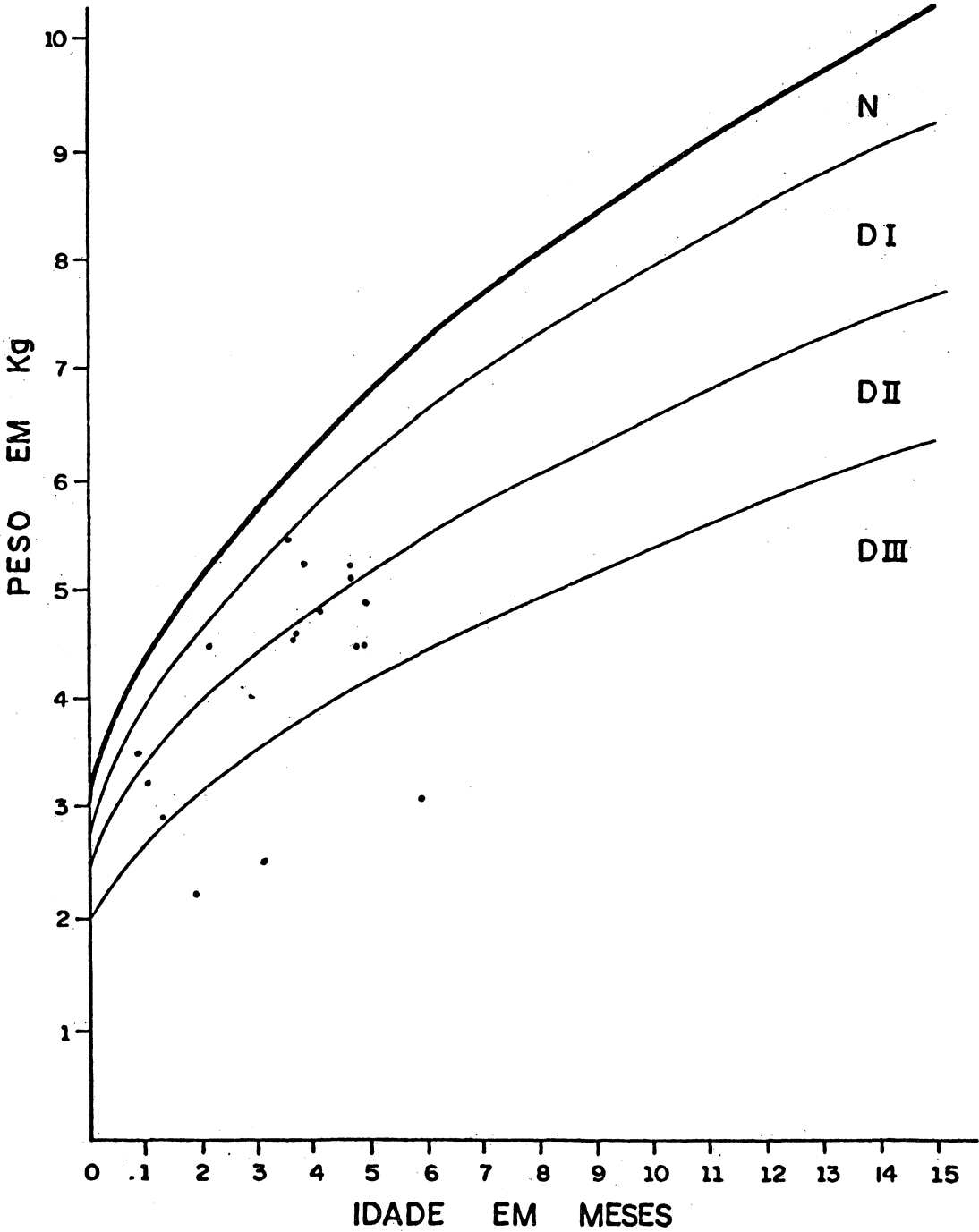
REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PESOS DOS LACTENTES SEGUNDO A IDADE

ANEXO 4 - EUTRÓFICOS DO SEXO MASCULINO



REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PESOS DOS LACTENTES SEGUNDO A IDADE

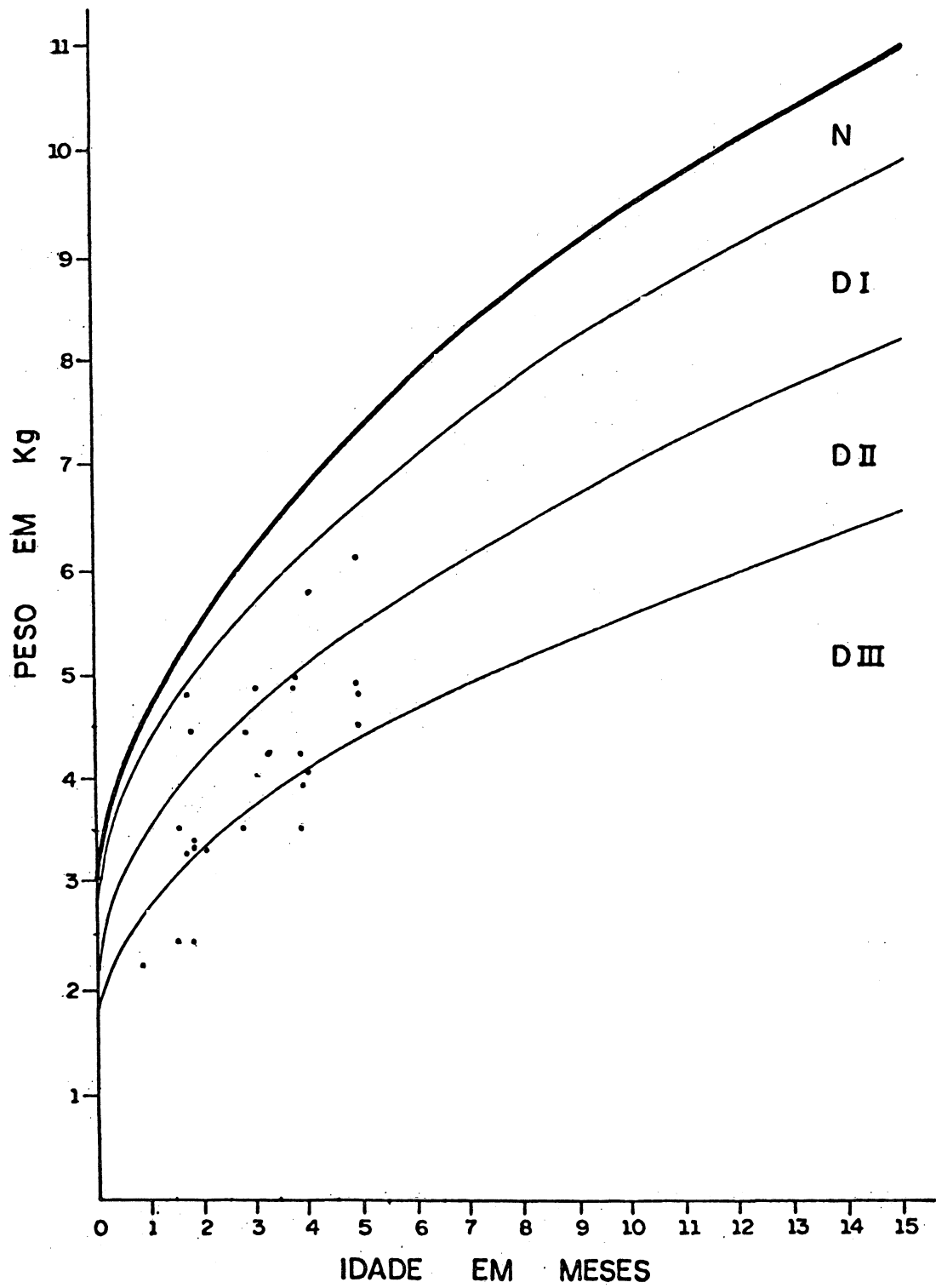
ANEXO 5 - DEPLEÇÃO E ACIDOSE DO SEXO FEMININO





REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PESOS DOS LACTENTES SEGUNDO A IDADE

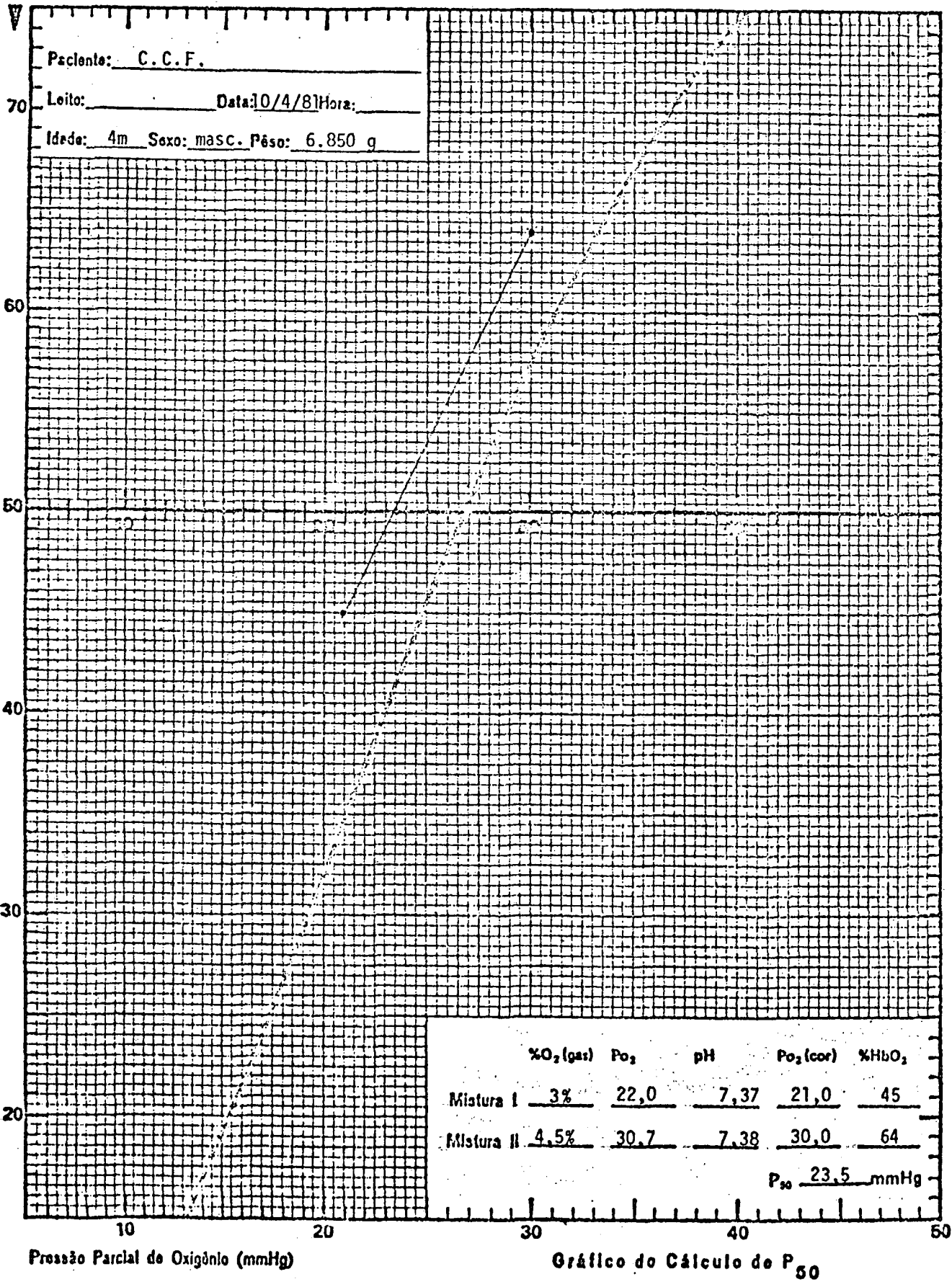
ANEXO 6 - DEPLEÇÃO E ACIDOSE DO SEXO MASCULINO



ANEXO 7

SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Sat H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> %



ANEXO 8 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA P50 ENTRE OS VÁRIOS GRUPOS ESTUDADOS

		DESIDRATADOS							
		Controle Eutrófico		Controle Desnutrido		Internação		24 horas após	
		1m-3m15d	3m16d-6m15d	1m-3m15d	3m16d-6m15d	1m-3m15d	3m16d-6m15d	1m-3m15d	3m16d-6m15d
Controle Eutrófico	1m-3m15d		- 4,53 *	0,61	- 4,01 *	2,0	- 0,42	1,50	- 0,87
	3m16d-6m15d			5,77 *	- 0,48	6,11 *	3,52	4,6*	3,50 *
Controle Desnutrido	1m-3m15d				- 3,91 *	1,05	- 0,85	0,74	- 1,32
	3m16d-6m15d					5,60 *	3,27 *	4,46 *	3,14 *
Desidratado na Internação	1m-3m15d						- 2,23 *	- 0,12	- 2,78 *
	3m16d-6m15d							1,75	0,38
Desidratado 24 horas	1m-3m15d								2,14 *

ANEXO 9 - VALORES DO 2,3-DPG EFETIVO DOS DIVERSOS GRUPOS DE LACTENTES

1. LACTENTES COM DESNUTRIÇÃO PROTEÍCO-CALÓRICA, SEM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE 1m-3m15d.

PACIENTE Nº	2,3-DPG EFETIVO
01	266,00
02	620,08
03	365,15
04	514,72
05	370,49
06	455,76
07	522,59
08	760,00
09	403,04
10	460,25

2. LACTENTES COM DESNUTRIÇÃO PROTEÍCO-CALÓRICA, SEM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE 3m16d-6m15d.

PACIENTE Nº	2,3-DPG EFETIVO
01	491,49
02	671,90
03	353,13
04	579,00
05	737,04
06	318,95
07	678,00
08	563,09
09	851,40
10	841,42
11	415,00
12	696,82
13	537,87
14	544,70
16	723,84
17	534,56

## ANEXO 10 -- VALORES DO 2,3 - DPG EFETIVO NOS DIVERSOS GRUPOS DE LACTENTES

## 1. LACTENTES EUTRÓFICOS DE 1m a 3m15d.

PACIENTE Nº	2,3-DPG EFETIVO
01	464,20
02	298,64
03	469,19
05	561,19
08	432,59
09	510,07
10	513,00
11	441,34
12	328,91
19	301,77
20	482,44
21	468,91
22	342,13
23	421,75

## 2. LACTENTES EUTRÓFICOS DE 3m16d a 6m15d

PACIENTE Nº	2,3-DPG EFETIVO
01	572,68
03	757,38
10	482,84
11	469,00
12	747,26
15	492,83
16	521,38
17	466,99
18	493,06

## ANEXO 11 - VALORES DO 2,3-DPG EFETIVO DOS DIVERSOS GRUPOS DE LACTENTES

## 1. LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE, DE 1m-3m15d

PACIENTE Nº	2,3-DPG EFETIVO INTERNAÇÃO	2,3-DPG EFETIVO 24 h
01	456,92	276,36
02	604,85	501,43
03	341,31	472,51
06	197,36	158,38
08	201,07	175,28
09	431,03	397,55
12	460,09	694,51
13	339,35	358,74
14	324,93	219,55
20	233,38	221,71

## 2. LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE, DE 3m16d-6m15d

PACIENTE Nº	2,3-DPG EFETIVO INTERNAÇÃO	2,3-DPG EFETIVO 24h
02	278,06	369,83
07	530,75	411,50
08	405,46	320,71
09	259,00	276,89
11	506,37	369,05
13	490,78	404,84
14	426,54	466,38
15	319,25	351,36
16	410,46	370,00
23	251,08	329,54
24	275,00	425,69

ANEXO-12 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DO 2,3 - DPG ENTRE OS VÁRIOS GRUPOS ESTUDADOS.

		CONTROLES				DESIDRATADOS			
		Eutrófico		Desnutrido		Internação		24 horas após	
		1 - 3	3 - 6	1 - 3	3 - 6	1 - 3	3 - 6	1 - 3	3 - 6
Controle Eutrófico	1 - 3		- 0,8	- 0,71	- 1,27	- 4,73 *	3,75 *	2,91	5,39*
	3 - 6		-	- 0,26	- 0,56	4,53*	3,62 *	3,05*	4,71 *
Controle Desnutrido	1 - 3				- 0,35	5,02*	2,78 *	2,32*	3,66 *
	3 - 6					3,67*	3,67 *	3,21*	4,5 *
Desidratados Internaço	1 - 3					- 1,20		- 0,91	- 0,97
	3 - 6							- 0,08	- 0,41
Desidratados 24 horas	1 - 3								0,22

ANEXO 13 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DO pH ENTRE OS VÁRIOS GRUPOS ESTUDADOS.

GRUPOS	DESIDRATADOS				
	Internação		24 horas após		
	1m-3m15d	3m16-6m15d	1m-3m15d	3m16-6m15d	
CONTROLE	1m-3m15d	10,22*	10,58*	4,37*	2,14*
	3m16m-6m15d	10,95*	11,25*	4,66*	2,30*



ANEXO 14 - LACTENTES EUTRÓFICOS DE 1m a 3m15d

Nº	NOME	SEXO	IDADE	PESO (g)	EST. (cm)	pH	2,3-DPG µmol/ml	HbF %	P50 mmHg	VG %
1	AI	MASC.	2m	5050	58,0	7,36	6,20	41,77	25,0	25
2	NL	MASC.	1m	4500	54,5	7,37	4,58	57,99	19,5	36
3	JSS	MASC.	1m20d	5200	54,0	7,36	6,25	41,55	19,0	32
4	RSN	MASC.	1m 5d	4500	54,0	7,37	5,89	-	-	39
5	FNT	MASC.	2m15d	5950	59,5	7,38	6,78	28,69	21,8	28
6	CBO	FEM.	2m11d	6200	62,0	7,33	-	23,29	21,0	29
7	ESB	FEM.	1m 3d	4450	54,0	7,37	-	65,76	19,5	35
8	MS	FEM.	1m15d	4500	54,0	7,44	6,25	51,31	18,0	32
9	VSR	FEM.	2m17d	4680	54,5	7,41	5,75	18,82	24,0	33
10	JCP	MASC.	2m29d	5510	59,0	7,38	5,75	17,97	21,0	33
11	AR	MASC.	2m 1d	5100	56,0	7,38	5,40	30,45	20,0	37
12	DPV	FEM.	1m13d	4000	53,5	7,39	5,12	59,60	18,5	41
13	RFC	FEM.	1m28d	5350	57,0	7,36	5,88	-	19,0	34
14	CCC	MASC.	1m26d	5000	56,5	7,40	5,56	-	-	44
15	MJB	FEM.	2m 2d	5090	57,0	7,36	8,07	-	-	39
16	GB	FEM.	3m 9d	5970	56,0	7,42	5,45	34,25	-	33
17	LFB	MASC.	1m	4500	54,0	7,36	6,18	-	-	38
18	MM	FEM.	2m29d	5450	60,0	7,38	-	23,53	-	28
19	AM	FEM.	1m10d	3510	51,0	7,38	5,08	67,66	18,0	37
20	RA	FEM.	3m11d	5200	58,5	7,39	5,45	19,13	22,0	33
21	MRV	MASC.	2m11d	5000	56,0	7,36	5,22	16,95	18,5	45
22	MS	MASC.	1m21d	4900	57,0	7,37	5,10	54,89	19,0	37
23	SPL	FEM.	2m	5050	55,0	7,34	5,10	28,84	21,5	28

## ANEXO 15 - LACTENTES EUTRÓFICOS DE 3m16d a 6m15d

Nº	NOME	SEXO	IDADE	PESO (g)	EST. (Cm)	pH	2,3-DPG μmol/ml	HbF %	P50 mmHg	VG %
1	MAL	MASC.	5m	7050	63,0	7,40	5,96	6,52	23,0	31
2	LCF	FEM.	6m 3d	8100	62,0	7,38	-	3,72	22,0	36
3	RCR	MASC.	4m	6300	60,0	7,40	8,00	8,88	24,0	30
4	MT	FEM.	4m17d	7400	62,0	7,38	-	-	24,0	33
5	JES	MASC.	5m	8380	68,0	7,38	6,47	-	21,0	34
6	CCF	FEM.	4m	6350	63,0	7,38	-	5,68	23,5	33
7	CG	FEM.	4m28d	7240	63,8	7,42	-	8,56	22,0	33
8	MBR	MASC.	5m20d	6950	61,0	7,39	-	-	24,0	28
9	JLAFJ	MASC.	4m 3d	6720	62,0	7,38	6,87	-	20,5	32
10	MSS	MASC.	4m 7d	6900	62,0	7,38	6,17	36,24	24,0	34
11	GB	FEM.	3m16d	5850	58,0	7,37	5,88	33,73	23,0	34
12	LCS	FEM.	3m18d	6400	59,0	7,39	8,03	11,59	22,5	33
13	ARR	MASC.	5m21d	6610	60,0	7,37	4,84	29,10	-	32
14	DRP	MASC.	3m23d	6380	59,5	7,38	4,34	-	22,5	35
15	AFN	MASC.	3m24d	6280	64,5	7,37	5,60	19,99	22,0	40
16	EB	FEM.	5m	7100	65,0	7,36	5,38	5,15	24,5	31
17	JCS	FEM.	5m17d	7700	66,0	7,37	4,75	2,81	22,5	32
18	ESJ	MASC.	4m 3d	6130	62,0	7,38	5,09	5,22	23,5	31
19	MFZ	FEM.	6m 3d	7800	65,5	7,44	4,73	-	-	37
20	FTC	MASC.	4m	6700	58,0	7,36	8,94	16,91	-	33
21	AS	FEM.	5m	6860	63,0	7,39	4,46	7,51	-	28
22	MLA	FEM.	4m	6300	61,0	7,38	6,36	-	-	33
23	JB	MASC.	5m	7480	67,0	7,39	6,71	22,08	-	38

ANEXO 16 - LACTENTES COM DESNUTRIÇÃO PROTÉTICO-CALÓRICA SEM DEPLEÇÃO DE 1m-3m15d

Nº	NOME	SEXO	IDADE	PESO (g)	ESTADO NUTRICIONAL	EST. (Cm)	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	BE mEq/l	Bic mEq/l	DPG µmol/ml erit.	P50 mmHg	HbF %	VG %	Pi mg/dl
01	MSC	FEM.	1m 5d	2630	DIII	51	7,40	36	- 2,0	22,5	3,80	17,0	50	46	5,31
02	SM	FEM.	3m 5d	4300	DII	58	7,44	33	- 1,0	22,0	6,53	23,0	8,4	39	2,34
03	AMS	MASC.	2m 3d	2500	DIII		7,38	39	- 2,0	23,0	5,45	17,0	55	33	4,30
04	UPO	MASC.	2m23d	3100	DIII	52	7,45	41	+ 4,0	27,5	5,93	20,5	22	32	5,31
05	IAB	FEM.	2m 1d	3530	DII	51	7,43	43	+ 3,0	27,5	5,16	19,5	47	31	4,29
06	OSR	MASC.	2m25d	3270	DIII	56	7,39	39	- 1,0	23,0	5,40	23,4	26	25	2,04
07	SAC	FEM.	2m11d	3800	DII	56	7,38	39,6	- 3,0	23,0	6,42	19,0	31	35	4,65
08	ZNVR	FEM.	2m15d	3400	DIII	53	7,40	36,0	- 2,0	22,0	10,00	20,0	40	25	2,52
09	PJA	MASC.	3m 5d	2800	DIII	55	7,46	37,0	+ 3,0	25,5	4,40	20,5	14	27	3,72
10	EP	FEM.	1m18d	2700	DII	49	7,45	39,2	+ 3,0	26,0	7,62	18,0	66	40	3,25

ANEXO 17 - LACTENTES COM DESNUTRIÇÃO PROTÉICO CALÓRICA SEM DEPLEÇÃO DE 3m16d-6m15d

Nº	NOME	SEXO	IDADE	PESO (g)	ESTADO NUTRICIONAL	EST. (cm)	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	BE mEq/l	Bic mEq/l	DPG μmol/ml erit.	P50 mmHg	HbF %	VG %	PI mg/dl
1	MCC	FEM.	5m22d	5800	DI	65	7,40	37,0	-2,0	22,0	5,14	25,5	7,3	36	3,26
2	ASD	MASC.	4m16d	4600	DII	56	7,39	36,0	-2,5	21,0	6,97	21,5	6,0	43	2,83
3	JGS	FEM.	4m21d	4300	DII	62	7,45	41,0	+4,0	27,5	3,70	24,5	7,6	31	2,83
4	DSD	MASC.	4m18d	4900	DII	61	7,37	37,4	-3,0	21,0	6,14	20,0	9,5	35	3,22
5	EGS	FEM.	4m21d	4500	DII	61	7,45	36,0	+3,0	25,5	7,66	25,5	6,3	30	3,41
6	CJ	MASC.	6m13d	5400	DII	66	7,35	39,8	-3,0	21,5	3,28	22,3	4,6	32	4,04
7	DAS	MASC.	3m19d	4150	DII	60	7,36	38,5	-3,0	21,5	7,50	20,8	16,0	27	3,39
8	JAP	MASC.	3m 4d	3790	DIII	55	7,45	37,5	+2,0	25,0	5,90	25,5	7,6	41	3,22
9	JSS	MASC.	4m13d	4370	DII	52	7,37	37,0	-3,0	21,0	9,00	24,0	9,0	30	3,46
10	LO	FEM.	5m25d	2980	DIII		7,37	40,8	-1,5	23,0	8,60	26,0	3,6	18	2,68
11	APO	FEM.	4m23d	3420	DIII	56,5	7,36	36,0	-4,0	20,5	4,22	22,7	2,76	28	3,95
12	CS	FEM.	6m 8d	5840	DI	65,0	7,40	35,0	-2,0	21,5	7,07	20,0	2,4	41	4,63
13	LLM	MASC.	3m25d	4650	DII	60,0	7,45	38,4	+2,0	26,0	6,03	21,8	18	29	5,23
14	FSS	FEM.	6m13d	5500	DII	62,0	7,38	36,7	-3,0	20,5	6,50	23,0	27	31	3,84
15	EAP	FEM.	4m	4600	DII	64,0	7,36	36,0	-3,0	20,0	-	23,0	3,3	34	3,68
16	ICS	MASC.	5m24d	5500	DII	62,0	7,41	39,7	+1,0	24,5	7,80	21,0	12,0	32	3,15
17	ADO	MASC.	6m20d	5400	DII	66,0	7,41	37,4	0	24,0	5,58	26,0	7,0	34	2,91

ANEXO 18 LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE 1m-3m15d NA INTERNAÇÃO

Nº	NOME	SEXO	IDADE	PESO (g)	ESTADO NUTRICIONAL	EST. (cm)	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	BE mEq/l	Bic mEq/l	DPG μmol/ml erit.	P50 mmHg	HbF %	VG %
1	FF	MASC.	1m21d	3400	DII	54	7,27	33,0	-10,0	14,5	6,20	19,5	43,84	29
2	SL	MASC.	3m 6d	4400	DII	58	7,29	30,0	-11,0	13,5	6,55	23,5	12,76	29
3	CLS	MASC.	3m12d	4100	DII	-	7,28	31,0	-11,0	14,0	3,72	21,0	13,75	43
4	GGN	FEM.	2m	2190	DIII	-	6,90	55,0	-20,0	12,5	1,77	22,5	21,30	31
5	VR	FEM.	1m15d	2550	DIII	-	6,99	20,5	-22	6,0	2,34	17,0	-	32
6	LLC	MASC.	2m	3240	DII	57	7,08	28,5	-22,0	7,8	2,43	16,5	31,30	35
7	ASR	MASC.	2m 5d	3100	DIII	55	7,19	25,5	-17,0	9,3	2,58	18,5	21,53	29
8	FNP	MASC.	2m	2930	DIII	50,5	7,08	28 0	-22 0	7,9	3,82	18,0	78,94	34
9	AVO	FEM.	1m 3d	3250	DII	52	7,29	-	-	-	7,08	16,5	65,20	24
10	LA	MASC.	1m22d	2210	DIII	50	7,20	-	-	-	4,74	18,0	31,80	39
11	MHP	MASC.	2m	2200	DIII	52	7 16	24 0	-19,0	8,0	-	18,0	31,50	28
12	IS	FEM.	3m12d	2200	DIII	52	7,08	24,0	-22,0	6,0	4,73	17,5	44,55	38
13	EC	FEM.	3m15d	5500	DI	63	7,11	24,0	-21,0	7,5	3,50	22,5	5,07	40
14	HCF	MASC.	2m	3250	DIII	54	7 16	28,0	-18,0	9,5	3,70	18,0	20,03	31
15	JMS	MASC.	3m 3 d	3430	DIII	57	7,20	12,5	-22,0	6,0	4,58	19,0	17,29	36
16	EAS	MASC.	3m10d	4800	DII		7,20	25,5	-17,0	9,5	5,26	-	-	38
17	DR	MASC.	1m24d	4800	DI	59	7,19	-	-	-	-	-	-	-
18	DR	MASC.	1m 14d	2120	DIII	50	7,20	17,5	-20,0	6,0	3,42	-	27,34	19
19	GNM	FEM.	1m 3d	3300	DII	52	7,13	17,0	-25,0	4,5	1,62	12,50	52,38	33
20	MR	MASC.	1m25d	4450	DI	61	7,17	24 0	-19,0	8,5	3,00	18,50	37,01	27
21	DR	FEM.	2m	4450	DI	57	7,16	32,5	-16,5	10,5	1,36	20,5	-	30

ANEXO 19 - LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE  
1m-3m15d. 24 HORAS APÓS A INTERNAÇÃO

Nº	pH	DPG μmol/ml erit	P50 mmHg	VG %
1	7,26	3,75	15,5	28
2	7,31	5,43	18,0	23
3	7,39	5,15	23,5	34
4	7,28	-	18,0	28
5	7,32	3,82	17,5	34
6	7,46	1,95	19,5	23
7	7,33	3,33	22,5	27
8	7,37	3,33	19,5	33
9	7,27	6,53	14,0	26
10	7,29	-	19,5	31
11	7,35	-	16,0	-
12	7,38	7,14	27,0	35
13	7,26	3,70	20,0	31
14	7,30	2,50	17,0	28
15	7,37	6,08	-	23
16	7,41	7,93	-	29
17	7,20	-	16,5	28
18	-	-	-	-
19	7,29	1,96	-	28
20	7,27	2,85	15,0	28
21	7,35	4,23	22,0	26

## ANEXO 20 - LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE 3m16d-6m15 NA INTERNAÇÃO

Nº	NOME	SEXO	IDADE	PESO (g)	ESTADO NUTRICIONAL	EST. (cm)	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	BE mEq/l	Bic mEq/l	DPG µmol/ml eritr.	P50 mmHg	HbF %	VG %
1	FMR	MASC.	3m24d	4850	DII	61	7,24	17,0	-22,0	6,0	3,28	19,0	12,61	38
2	TCRS	FEM.	4m	4600	DII	61	7,22	29,5	-14,5	11,6	3,06	19,0	15,22	31
3	LR	MASC.	4m	4920	DII	63	7,23	32,5	-17,0	9,0	-	21,5	6,52	-
4	ICN	MASC.	5m	4510	DII	62,5	7,24	21,0	-17,0	8,6	-	24,5	-	-
5	APP	FEM.	5m11d		-	69	7,23	25,0	-16,0	10,0	-	22,5	6,76	40
6	PCF	FEM.	5m11d	4570	DII	57	7,20	26,5	-16,0	10,0	-	18,0	19,06	46
7	TC	FEM.	5m	5050	DII	64	7,30	31,0	-11,0	14,5	5,43	22,0	3,76	35
8	MR	MASC.	5m	4850	DII	64	7,21	-	-	-	4,21	22,0	6,17	32
9	AGR	MASC.	4m	3400	DIII	58	7,03	44,0	-17,5	10,8	2,75	16,0	9,07	29
10	CRL	MASC.	6m 3d		--		7,27	-	-	-	-	20,5	6,89	34
11	CLD	MASC.	4m	4050	DIII	60	7,26	29,0	-13,0	12,5	5,31	20,3	7,73	32
12	MC	FEM.	5m	5200	DII	-	7,19	-	-	-	6,03	20,0	6,01	33
13	AOF	MASC.	4m	5800	DI	-	7,30	22,5	-14,0	11,0	5,14	19,0	7,53	34
14	WLS	MASC.	4m	3900	DIII	58	7,25	14,0	-20,0	6,0	4,39	27,0	4,73	33
15	MRS	MASC.	4m	4200	DII	60	7,27	-	-	-	3,48	23,0	13,77	33
16	SMS	FEM.	6m 1d	3000	DIII	-	7,21	38,0	-12,0	13,5	4,16	16,8	2,22	30
17	ISB	FEM.	3m27d	5280	DI	61	7,16	22,0	-20,0	7,4	3,55	20,5	-	38
18	PRC	MASC.	4m	4320	DII	51	7,16	16,0	-23,0	8,0	4,81	20,5	4,87	27
19	SI	FEM.	5m	4800	DII	-	7,27	18,5	-17,0	8,2	-	21,7	-	-
20	JRG	FEM.	5m	4410	DII	60	7,17	35,0	-15,0	12,0	3,79	-	8,0	33
21	JRS	MASC.	5m	4960	DII	56	7,26	19,0	-18,0	8,4	7,85	-	-	28
22	ELL	MASC.	5m	6170	DI	-	7,19	33,0	-14,5	12,0	6,11	-	-	36
23	AAB	FEM.	4m	4800	DII	58	7,08	29,0	-19,0	8,0	2,72	18,0	12,82	33
24	RL	FEM.	5m	4500	DII	63	7,20	30,0	-16,0	11,0	3,23	18,5	24,77	34

ANEXO 21 - LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE  
3m16-6m15d, 24 HORAS APÓS A INTERNAÇÃO

Nº	pH	DPG μmol/ml erit	P50 mmHg	VG %
1	7,32	7,39	-	29
2	7,31	4,07	20,0	27
3	7,41	3,88	22,5	27
4	7,39	4,46	22,5	28
5	7,35	-	19,5	31
6	7,32	-	19,5	31
7	7,47	4,21	23,0	32
8	7,45	3,33	20,5	30
9	7,30	2,94	21,0	34
10	7,37	6,12	21,0	31
11	7,31	3,87	19,0	31
12	7,29	-	19,5	28
13	7,32	4,24	15,0	33
14	7,39	4,80	24,0	25
15	7,45	3,83	20,5	30
16	7,42	3,75	24,5	28
17	7,37	4,37	22,5	32
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	7,36	3,95	21,0	24
21	7,45	-	-	-
22	7,32	3,44	-	29
23	7,40	3,57	20,5	28
24	7,34	5,00	21,5	22



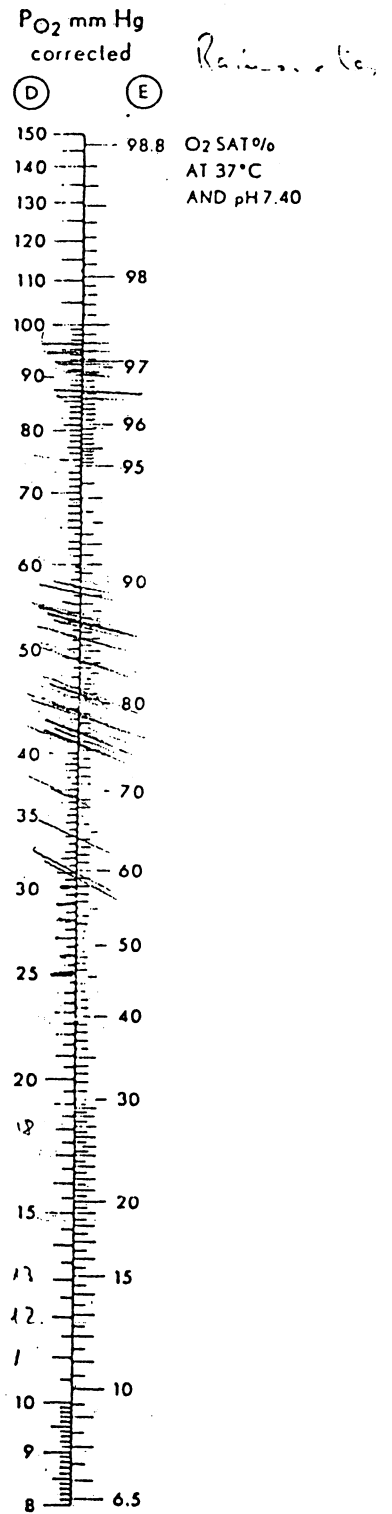
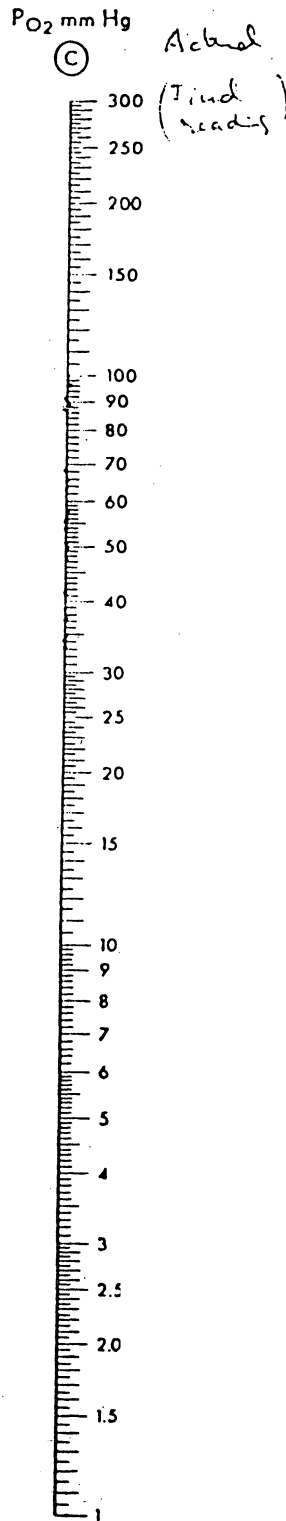
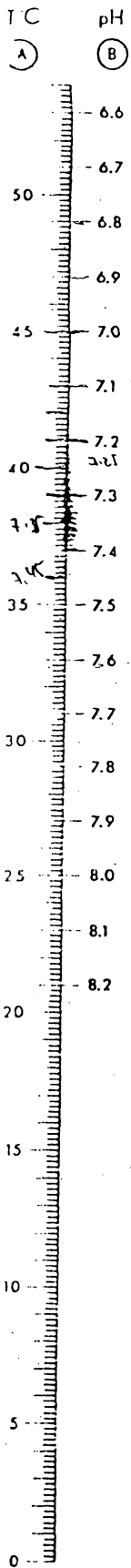
ANEXO 22 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA P50 "IN VIVO" ENTRE OS VÁRIOS GRUPOS ESTUDADOS

		CONTROLES				DESIDRATADOS			
		Eutrófico		Desnutrido		Internação		24 horas após	
		1 - 3	3 - 6	1 - 3	3 - 6	1 - 3	3 - 6	1 - 3	3 - 6
Controle	1 - 3		-4,33*	1,25		-3,45*		0,04	
Eutrófico	3 - 6				0,19		-2,47*		3,22*
Controle	1 - 3								
Desnutrido	3 - 6								
Desidratados	1 - 3						0,03		
Internação	3 - 6								
Desidratados	1 - 3								-1,08
24 horas									

# PO<sub>2</sub> - OXYGEN SATURATION % NOMOGRAM FOR WHOLE BLOOD

## CORRECTIONS FOR TEMPERATURE AND pH

Standard Dissociation Curve according to J. W. Severinghaus, 1965  
Temperature and pH corrections according to P. Astrup, 1965



ANEXO 24 - VALORES DA P50 " IN VIVO " NOS DIVERSOS GRUPOS1 - LACTENTES EUTRÓFICOS DE 1m-3m15d

<u>PACIENTES</u>	<u>P50 "IN VIVO "</u>
1	25,2
2	20,0
3	19,5
4	-
5	22,0
6	22,5
7	20,0
8	17,0
9	23,7
10	21,3
11	20,3
12	18,6
13	19,5
14	-
15	-
16	-
17	-
18	-
19	18,2
20	22,1
21	19,0
22	19,5
23	22,0

ANEXO 25 - VALORES DA P50 "IN VIVO" NOS DIVERSOS GRUPOS  
2 - LACTENTES EUTRÓFICOS DE 3m16d - 6m15d

PACIENTES Nº	P50 " IN VIVO "
1	23,0
2	22,5
3	24,0
4	24,5
5	21,3
6	23,8
7	21,7
8	24,1
9	20,8
10	24,3
11	23,5
12	22,6
13	-
14	22,8
15	22,5
16	25,5
17	23,0
18	24,8
19	-
20	-
21	-
22	-
23	-

ANEXO 26 - VALORES DA P50 "IN VIVO" NOS DIVERSOS GRUPOS3 - LACTENTES COM DESNUTRIÇÃO PROTEÍCO-CALÓRICA, SEM  
DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE 1m-3m15d.

PACIENTES Nº	P50 "IN VIVO"
1	17,0
2	22,0
3	17,2
4	19,2
5	18,8
6	23,5
7	19,2
8	22,0
9	19,1
10	16,8
11	-
12	

ANEXO 27 - VALORES DA P50 "IN VIVO" NOS DIVERSOS GRUPOS4 - LACTENTES COM DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA SEM  
DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE 3m16d-- 6m15d.

PACIENTES Nº	P50 "IN VIVO"
1	25,5
2	21,6
3	23,0
4	20,5
5	24,0
6	23,5
7	21,6
8	24,0
9	24,6
10	26,7
11	23,6
12	20,0
13	20,5
14	23,4
15	24,0
16	20,7
17	25,5

ANEXO 28 - VALORES DA P50 "IN VIVO" NOS DIVERSOS GRUPOS  
5 - LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE  
1m-3m15d NA INTERNAÇÃO

<u>PACIENTES Nº</u>	<u>P50 "IN VIVO"</u>
1	22,5
2	26,5
3	23,7
4	39,5
5	27,0
6	23,5
7	23,5
8	25,5
9	18,6
10	22,5
11	23,5
12	25,0
13	31,0
14	23,5
15	23,8
16	-
17	-
18	-
19	17,0
20	24,0
21	27,0

ANEXO 29 - VALORES DA P50 "IN VIVO" NOS DIVERSOS GRUPOS  
6 - LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE  
1m- 3m15d, 24 HORAS APÓS A INTERNAÇÃO

PACIENTES Nº	P50 "IN VIVO"
1	18,0
2	19,7
3	23,6
4	20,5
5	19,0
6	18,0
7	24,3
8	20,0
9	16,2
10	22,0
11	17,0
12	28,0
13	23,5
14	19,0
15	-
16	-
17	20,5
18	-
19	-
20	17,5
21	23,0



ANEXO 30 - VALORES DA P50 " IN VIVO " NOS DIVERSOS GRUPOS  
7 - LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE  
3m16d- 6m15dd NA INTERNAÇÃO.

PACIENTES Nº	P50 "IN VIVO"
1	22,5
2	23,0
3	25,8
4	29,5
5	27,0
6	22,5
7	24,5
8	27,0
9	25,5
10	23,6
11	23,5
12	25,3
13	21,1
14	32,0
15	26,5
16	20,7
17	22,0
18	25,0
19	-
20	-
21	-
22	25,6
23	23,0

ANEXO 31 - VALORES DA P50 " IN VIVO " NOS DIVERSOS GRUPOS  
8 - LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE  
3m16d - 6m15d, 24 HORAS APÓS INTERNAÇÃO.

PACIENTES Nº	P50 " IN VIVO "
1	-
2	22,0
3	22,3
4	20,6
5	20,5
6	21,1
7	21,0
8	19,3
9	23,5
10	21,5
11	20,8
12	22,0
13	16,4
14	24,0
15	19,1
16	24,0
17	23,0
18	-
19	-
20	22,0
21	-
22	-
23	20,5
24	23,0

ANEXO 32 - LACTENTES DESNUTRIDOS COM DEPLEÇÃO E ACIDOSE DE  
1m-3m15d, 24 HORAS APÓS A INTERNAÇÃO.

Nº	pH	DPG	P50	VG
		µmol/ml erit	mmHg	%
1	7,26	3,75	15,5	28
2	7,31	5,43	18,0	23
3	7,29	5,15	23,5	34
4	7,28	-	18,0	28
5	7,32	3,81	17,5	34
6	7,46	1,95	19,5	23
7	7,33	3,33	22,5	27
8	7,37	3,33	19,5	33
9	7,27	6,53	14,0	26
10	7,29	-	19,5	31
11	7,35	-	16,0	-
12	7,38	7,14	27,0	35
13	7,26	3,70	20,0	31
14	7,30	2,50	17,0	28
15	7,37	6,08	-	23
16	7,41	7,93	-	29
17	7,20	-	16,5	28
18	-	-	-	-
19	7,29	1,96	-	28
20	7,27	2,85	15,0	26
21	7,35	4,23	22,0	26